



HAL
open science

Nouvelles méthodologies de synthèse de thiénofuranes et thiénoypyrimidinones fonctionnalisés. Précurseurs dans la conception de composés à potentiel inhibiteur du VEGFR-2

Charlène Gadais

► To cite this version:

Charlène Gadais. Nouvelles méthodologies de synthèse de thiénofuranes et thiénoypyrimidinones fonctionnalisés. Précurseurs dans la conception de composés à potentiel inhibiteur du VEGFR-2. Autre. Université de Lorraine, 2014. Français. NNT : 2014LORR0097 . tel-01750815

HAL Id: tel-01750815

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750815v1>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Présentée en vue de l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : Chimie Moléculaire

Par

Charlène Gadais

Nouvelles méthodologies de synthèse de thiénofuranes et
thiénopyrimidinones fonctionnalisés.
Précurseurs dans la conception de composés à potentiel inhibiteur du
VEGFR-2.

Soutenue le 19 Juin 2014 devant la commission d'examen

Rapporteurs :

P. DEPREUX
S. GERARD

Professeur à l'Université de Lille 2
Maitre de Conférences HDR à l'Université de Reims

Membres du Jury :

P. PALE
S. HESSE

Professeur à l'Université de Strasbourg
Maître de Conférences HDR à l'Université de Lorraine
(Co-Directrice de thèse)

G. KIRSCH

Professeur à l'Université de Lorraine
(Directeur de thèse)

REMERCIEMENTS

Remerciements

Les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du Laboratoire de Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes de l'Université de Lorraine (SRSMC), sur le campus de Metz Technopôle, sous la direction du Professeur Gilbert Kirsch et du Docteur Stéphanie Hesse, Maitre de Conférences à l'Université de Lorraine.

Je souhaiterais adresser mes premiers remerciements au Professeur Gilbert Kirsch. Je lui suis sincèrement reconnaissante de m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche et d'avoir supervisé mon travail de thèse. Son énergie sans faille et ses vastes connaissances autant scientifiques que culturelles ont été une véritable source d'inspiration et de curiosité. J'associe à ces remerciements le Docteur Stéphanie Hesse. Je souhaite lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir encadrée, encouragée et guidée pendant ces années de thèse. J'ai beaucoup appris en travaillant avec elle. Ses conseils avisés et son soutien m'ont indéniablement permis de mener à bien ce projet.

Je remercie ensuite les membres de ce comité de thèse d'avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de leur présence ce jury de thèse, à savoir M. Patrick Depreux, Professeur à l'Institut Albert Lespagnol de l'Université de Lille 2 et M. Stéphane Gérard, Maitre de Conférences HDR à l'Institut de Chimie Moléculaire de Reims. Je remercie également M. Patrick Pale, Professeur à l'Institut de Chimie de Strasbourg de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ces travaux.

Ce projet n'aurait pas pu être poursuivi sans la participation active de nos collaborateurs italiens, nancéens et lillois. J'aimerais alors remercier vivement Pr. Rino Ragno, de l'Université de la Sapienza, Rome, pour le travail remarquable qu'il a accompli sur le modèle 3D-QSAR et pour le temps qu'il a pris pour modéliser les séries de composés étudiés; Pr. Concettina La Motta et Stefania Sartini de l'Université de Pise, pour les tests enzymatiques sur VEGFR-2 de la première série de composés; Dr. Béatrice Faivre et Dr. Valérie Juan-Hureau de l'Université de Lorraine pour les tests sur cellules HUVEC réalisés sur la première série de composés et, enfin, Séverine Ravez de l'Université de Lille pour les tests d'inhibition enzymatique sur VEGFR-2/EGFR réalisés sur la dernière série de molécules.

Je remercie également chaleureusement Dr. Cristina Cebrian Avilà, de l'Université de Lorraine, d'avoir pris de son temps pour réaliser les calculs DFT sur les isomères thiénofuranes et pour m'avoir aidée dans leur identification. J'adresse aussi un grand merci à mon collègue italien Flavio Ballante avec qui j'ai pu développer une des méthodes de synthèse des thiénoypyrimidinones.

Remerciements

Ensuite, je souhaiterais remercier Véronique Vaillant et Sandrine Rup pour les analyses RMN et l'analyse élémentaire, ainsi que François Dupire et Fabien Lachaud pour les spectres de masse.

Comme une thèse ne peut être dissociée de la vie de laboratoire, je souhaiterais remercier maintenant chacun de mes collègues proches et moins proches pour ces trois années passées à Metz. Tout d'abord, un grand merci à Ana et Cristina, mes deux espagnoles grâce à qui ces derniers mois de thèse sont passés en un éclair et je « l'ai fait super bien ». Merci Ana, ma « grande », pour tes encouragements, ton aide et ta bonne humeur, et toi Cristina pour ta zumbattitude pump it up et tes boosts de confiance. Merci à Frédéric pour les longs et édifiants débats franco-camerounais, Zhanjie et Delel pour leur amitié, Edgars pour les fleurs du 8 mars, Ahmed, et Emilie pour m'avoir initiée au B. A. BA de la biochimie et pour ma première JJC. Merci ensuite à tous ceux qui m'ont légué le labo en partant et avec qui j'ai passé les premiers moments de ma thèse : Germain et Wafaa pour m'avoir initiée au LIMBP (et non, finalement, je ne suis pas la dernière thésarde du laboratoire), Sergio, Sandrine, Clemens, Wang, Ismail et tous ceux qui sont passés au laboratoire. Je n'oublie pas enfin les petites mains qui m'ont aidé dans ma recherche, en particulier Aurélie et Yannick, et également toutes les personnes de l'Institut que j'ai pu rencontrer, Michèle et les simulations SST, Laetitia et ses conseils littéraires, Céline, Stéphanie, et enfin mes collègues thésards de l'ICPM, Loïc, Alexandre, Jonathan, Claire et Elodie pour les journées de l'ED et les cours d'anglais « three four ».

En parallèle de ma thèse, je me suis investie dans la SCF, la Société Chimique de France. Ce fut une expérience inédite, éprouvante certes mais riche en enseignements. Je n'aurais jamais pu mener à bien l'organisation d'un événement ambitieux tel que DocSciLor sans la motivation de mes collaborateurs, Antoine, Frédéric, Philippe et Andreea. Merci à eux quatre pour leur patience et leur investissement.

Une pensée ensuite à mes amis, ceux avec qui j'ai fait mes débuts en science, les Brizeuxiens, ma Jolas, Xavier et Emilie, Eric et tous les autres. Cela fait presque 10 ans qu'on se connaît et on n'a « presque » pas pris une ride, une photo souvenir s'impose. Puis, je ne serais probablement pas là où j'en suis si je n'étais pas allée à Strasbourg. Trois années d'école d'ingénieur ça forge des liens. Pour toutes ces années de délires, de souvenirs mémorables, un grand merci à mes acolytes de vadrouille, Nex et Soso (On va bientôt pouvoir sortir le routard des Baléares du placard. A nous le soleil !), Andru, Mathieu D. et Mathieu L., (vous vous

Remerciements

joignez à nous ?) et bien sûr Aurélie et Florent, Marine et Mansuy, Anaïs, Lisa, Julien et Sophie, Camille, Pierre, Maud et Rémi, et mes fillots et petit-fillot Etienne, Manu et Joël.

Avant de terminer ces remerciements, je souhaiterais féliciter ma coloc, Lucie, de m'avoir courageusement supportée durant cette dernière année de thèse. Promis, tu auras droit à un festival de pâtisseries et autres gourmandises pour me faire pardonner (mais attention, je suis chimiste, du coup j'adore faire des expériences...). Je ne dois pas oublier non plus mes sponsors officiels : l'Entrée des artistes et Aida et ses cours de zumba/pilates (pour un corps sain dans un esprit sain), Spotify (respo rythmique rédactionnel), le Palace (pour avoir enrichi ma culture audiovisuelle) et le Vivian's (pour sa déco...).

Pour finir, j'aimerais exprimer à ma famille toute ma gratitude pour son soutien indéfectible et inconditionnel au cours de toutes ces années d'études. Si mes choix universitaires, professionnels m'ont éloignée géographiquement toujours un peu plus, vous avez toujours été là pour m'encourager à réaliser mes projets. Malgré les moments difficiles et les doutes, vous m'avez toujours donné le courage et la confiance pour tenir bon et aller jusqu'au bout de ce que j'avais entrepris. Toutes les petites victoires personnelles et professionnelles qui m'ont conduite aujourd'hui à ce moment important de ma vie et la fierté que je peux ressentir, c'est à vous que je les dois et pour cela je vous remercie du fond du cœur.

A mes parents, à ma sœur et à tous ceux qui me sont chers.

A tous ceux qui nous ont quittés beaucoup trop tôt...

“Science goes where you imagine it.”

Judah Folkman

ABBREVIATIONS

Abréviations

Certaines dénominations ont été données sous leur forme anglo-saxonne.

3D-QSAR	:	Three Dimensional- Quantitative Structure Activity Relationship
ADP	:	Adenosine Di-Phosphate
Akt	:	Aussi connu sous le nom de Protéine Kinase B (PKB) .
AMM	:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANG	:	Angiopoietine
APTS	:	Acide ParaToluèneSulfonique
Ar	:	Aromatique
Asn	:	Asparagine
Asp	:	Acide Aspartique
ATP	:	Adénosine-5'-TriPhosphate
bFGF	:	basic Fibroblast Growth Factor
CCM	:	Chromatographie sur Couche Mince
CE₅₀	:	Concentration efficace à 50%
CI₅₀	:	Concentration inhibitrice à 50%
c-Kit	:	Egalement connu sous le nom de SCFR pour Stem Cell GrowthFactor receptor ou CD117
Ct	:	C-terminal
Cys	:	Cystéine
Da	:	Dalton
DBU	:	1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undec-7-ène
déc.	:	décomposition
DFG	:	triade de résidus Aspartate-Phénylalanine-Glycine
DIPEA	:	N,N-DiIsoPropylEthylAmine

Abréviations

DMAP	:	4-DiMéthylAminoPyridine
DME	:	DiMéthoxyEthane
DMF	:	DiMéthylFormamide
DMSO	:	DiMéthylSulfOxide
DTM	:	Domaine Trans-Membranaire
EDC-HCl	:	Chlorhydrate de <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> - EthylCarboDiimide
EGF	:	Epidermal Growth Factor
EGFR	:	Epidermal Growth Factor Receptor
éq.	:	équivalent
FDA	:	Food Drug Administration
Flk	:	Fœtal-liver kinase
Flt	:	Fms-like tyrosine kinase
Glu	:	Acide Glutamique
h	:	heure
HATU	:	2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-yl)- 1,1,3,3-Tetraméthyl Uronium Hexafluorophosphate méthanaminiun
HIF	:	Hypoxia Induced Factor
His	:	Histidine
HOBt	:	HydrOxyBenzotriazole
HUVEC	:	Human Umbilical Vein Endothelial Cell
Ig	:	Immunoglobuline
IR	:	Infra-Rouge
ITK	:	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
Leu	:	Leucine
Lys	:	Lysine

Abréviations

KDR	:	K inase I nsert D omain R eceptor
MAPK	:	M itogen- A ctivated P rotein K inase
Met	:	M ethionine
min	:	min utes
MMP	:	M atrice M étallo P rotéase
NBS	:	N - B romo S uccinimide
NIS	:	N - I odo S uccinimide
NOE	:	N uclear O verhauser E ffect
NRP	:	N eu R o P iline
Nt	:	N -terminal
PDB	:	P rotein D ata B ank
PDGF	:	P latelet- D erived G rowth F actor
PHD	:	P rolyl H ydroxylase D omain
PI3K	:	P hospho I nosilide 3 - K inase
PIGF	:	P lacental G rowth F actor
Raf	:	R apidly a ccelerated f ibrosarcoma (Protéine kinase exprimée par les oncogènes RAF correspondants)
Ras	:	R at S arcoma
RMN	:	R ésonnance M agnétique N ucléaire
sat.	:	saturé (e)
SB-3D-QSAR	:	S tructure- B ased three D imensionnal Q uantitative S tructure A ctivity R elationship
SN	:	S ubstitution N ucléophile
Src	:	R ous S arcoma
T32bF	:	T hiéno[3,2-<i>b</i>]Furane
T34bF	:	T hiéno[3,4-<i>b</i>]Furane

Abréviations

TA	:	Température Ambiante
<i>t</i>Bu	:	<i>tert</i>-Butyl
TGF	:	Transforming Growth Factor
THF	:	TétraHydroFurane
TIE 1/2	:	Tyrosine kinase with Immunoglobulin-like and EGF-like domains 1/2
Tyr	:	Tyrosine
UV	:	UltraViolet
Val	:	Valine
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	:	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VHL	:	Von Hippel Lindau protein
VPF	:	Vascular Permeability Factor

TABLE DES MATIERES

Tables des matières

REMERCIEMENTS	iii
ABREVIATIONS	xi
TABLE DES MATIERES	xvii
INTRODUCTION GENERALE	- 1 -
CHAPITRE I L'ANGIOGENESE : MECANISMES ET ACTEURS	- 9 -
I. L'angiogenèse	- 12 -
1. Mécanisme de l'angiogenèse physiologique	- 12 -
a. La vasculogenèse : formation du réseau primitif	- 12 -
b. L'angiogenèse : bourgeonnement et remodelage	- 13 -
c. La famille du VEGF et ses récepteurs : protagonistes de la phase d'activation de l'angiogenèse	- 15 -
2. Les mécanismes de l'angiogenèse tumorale	- 18 -
a. Le switch angiogénique	- 18 -
b. Induction de l'angiogenèse par hypoxie	- 19 -
c. Le VEGF et ses récepteurs	- 21 -
3. Le couple VEGF/VEGFR : réponse angiogénique	- 22 -
a. Affinité du VEGF pour ses différents récepteurs	- 22 -
b. Activation du récepteur VEGFR-2 par son ligand	- 22 -
c. Voies de signalisation induites	- 23 -
II. Structure du VEGFR-2	- 24 -
1. Le domaine extracellulaire	- 25 -
a. Structure du ligand VEGF	- 25 -
b. Interaction du ligand VEGF avec le récepteur VEGFR-2	- 26 -
2. Le domaine transmembranaire	- 27 -
3. Le domaine intracellulaire	- 27 -

Tables des matières

a.	Le domaine juxtamembranaire	- 27 -
b.	Le domaine kinase	- 27 -
c.	La région C-terminale	- 32 -
III.	Conclusion	- 32 -
CHAPITRE II	INHIBITEURS DU VEGFR-2	- 33 -
I.	Inhibiteurs du VEGFR-2	- 35 -
1.	Différentes stratégies d'inhibition de l'interaction VEGF/VEGFR	- 35 -
2.	Les différentes classes d'inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2	- 41 -
a.	Inhibiteurs de classe I	- 41 -
b.	Inhibiteurs de classe II	- 42 -
c.	Inhibiteurs de classe III, dits « covalents »	- 43 -
3.	Principaux pharmacophores utilisés dans la conception et la synthèse d'inhibiteurs potentiels de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2	- 44 -
II.	Travaux antérieurs du laboratoire : les thiénopyrimidinones et autres inhibiteurs potentiels	- 47 -
1.	La 3D-QSAR : outil de modélisation et prédiction d'activité biologique	- 47 -
2.	Structures synthétisées et évaluées : dérivés de triazines et pyrimidines	- 49 -
3.	Synthèse du composé 23f et enjeux	- 53 -
III.	Modulations de la 2-indolyl-thiéno[3,2- <i>d</i>]pyrimidinone	- 55 -
IV.	Conception de nouveaux inhibiteurs du VEGFR-2	- 59 -
1.	Etude préliminaire : prédiction de l'activité biologique en utilisant le modèle 3D-QSAR, cas du noyau thiénopyrimidinone	- 59 -
2.	Etude préliminaire : prédiction de l'activité biologique en utilisant le modèle 3D-QSAR, cas des noyaux thiénofuropyrimidines et thiénofurotriazines	- 67 -
a.	Bibliographie furopyrimidines	- 67 -
b.	Bibliographie furo[1,2,3]triazines	- 69 -
c.	Nouvelles prédictions modèle 3D-QSAR	- 71 -

Tables des matières

3. Conclusion	- 74 -
CHAPITRE III SYNTHÈSE REGIOSELECTIVE DES THIENOFURANES	- 75 -
I. Synthèse des précurseurs	- 78 -
1. Accès aux 3-hydroxythiophènes trisubstitués	- 78 -
a. Synthèse des cétènes dithioacétals	- 79 -
b. Synthèse des 5-méthylsulfanyl-3-hydroxythiophènes	- 79 -
2. <i>O</i> -Alkylation des 3-hydroxythiophènes	- 83 -
a. Bibliographie	- 83 -
b. Résultats	- 85 -
II. Synthèse régiosélective des 3-aminothiénofuranes	- 86 -
1. Synthèse des thiénofuranes : bibliographie	- 89 -
2. Mise au point des conditions de cyclocondensation intramoléculaire	- 91 -
3. Etude de la régiosélectivité : Thorpe-Ziegler vs Dieckmann	- 94 -
III. Applications et dérivations possibles de ces hétérocycles polyfonctionnalisés : synthèse de triazines tricycliques	- 100 -
1. Bibliographie	- 100 -
2. Synthèse de la 4-chlorothiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine	- 100 -
3. Synthèse des dérivés urées	- 101 -
a. Stratégie multi-étapes	- 101 -
b. Stratégie convergente : application à la synthèse des composés 104 et 105	- 102 -
c. Conclusion	- 103 -
IV. Conclusion	- 104 -
CHAPITRE IV SYNTHÈSE DES THIENOPYRIMIDIN-4(3<i>H</i>)-ONES ET LEURS DERIVES.	- 105 -
I. Bibliographie	- 109 -
II. Stratégie de synthèse convergente	- 112 -

Tables des matières

1. Voie d'accès au synthon de départ : 2-chlorométhylthiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one	- 112 -
a. Bibliographie	- 112 -
b. Synthèse du synthon 2-chlorométhylthiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 153	- 113 -
2. Halogénéation de la position 6 de la thiénopyrimidinone	- 115 -
a. Accès à la 6-iodo-2-chlorométhylthiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 155	- 116 -
b. Accès à la 6-bromo-2-chlorométhylthiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 156	- 119 -
3. Modulation de la chaîne latérale : série urées	- 120 -
a. Bibliographie	- 121 -
b. Substitution nucléophile avec des anilines : méthode A	- 123 -
c. Substitution nucléophile avec les diphenylurées en série azotée : méthode B	- 134 -
d. Substitution nucléophile en série oxygénée et soufrée : méthodes A et B	- 137 -
4. Modulation chaîne latérale : série acétamides	- 139 -
a. Substitution nucléophile en série azotée	- 139 -
b. Substitution nucléophile en série oxygénée	- 141 -
III. Stratégie de synthèse séquentielle en série urées	- 142 -
1. Préparation des acides de départ	- 143 -
a. Synthèse de l'acide 2-(4-nitrophénoxy)acétique 185.	- 143 -
b. Synthèse de l'acide 2-((4-nitrophényl)thio)acétique 187.	- 144 -
c. Synthèse de l'acide 2-((4-nitrophényl)amino)acétique 188.	- 144 -
2. Condensation des acides sur les 2-aminothiophènes.	- 144 -
3. Réduction du groupement nitro	- 147 -
4. Fermeture du cycle pyrimidinone	- 148 -
5. Synthèse des urées	- 149 -
6. Halogénéation en voie séquentielle	- 150 -
IV. Conclusion	- 151 -

Tables des matières

CHAPITRE V EVALUATIONS BIOLOGIQUES DES CIBLES	- 153 -
I. Mesure du pourcentage d'inhibition des molécules à potentiel inhibiteur du VEGFR-2	- 155 -
1. Protocole	- 156 -
2. Expression des résultats	- 156 -
II. Résultats	- 157 -
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	- 159 -
PARTIE EXPERIMENTALE	- 167 -
I. Généralités	- 169 -
1. Températures de fusion	- 169 -
2. Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)	- 169 -
3. Infrarouges	- 169 -
4. Spectres de masse	- 169 -
5. Analyses élémentaires	- 169 -
6. Appareillage micro-onde	- 170 -
7. Solvants	- 170 -
II. Synthèse des cétènes dithioacétals	- 171 -
1. 2-Cyano-3,3-bis(méthylthio)acrylate d'éthyle 117	- 172 -
2. Diéthyl 2-(bis(méthylthio)méthylène)malonate 118	- 172 -
III. Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés	- 173 -
1. 4-Cyano-3-hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2-carboxylate d'éthyle 119	- 175 -
2. 5-Acétyl-4-hydroxy-2-(méthylthio)thiophène-3-carbonitrile 120	- 175 -
3. 3-Hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarbonitrile 121	- 176 -
4. 3-Hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarboxylate de diéthyle 122	- 176 -
5. 5-Cyano-4-hydroxy-2-(méthylthio)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 123	- 177 -
IV. <i>O</i> -alkylation des thiophènes polysubstitués	- 178 -

Tables des matières

1.	4-Cyano-3-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2-carboxylate d'éthyle	124	- 178 -
2.	5-Cyano-4-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-(méthylthio)thiophène-3-carboxylate d'éthyle	125	- 179 -
3.	2-((2-Acétyl-4-cyano-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)oxy)acétate d'éthyle	126	- 179 -
4.	2-((2,4-Dicyano-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)oxy)acétate d'éthyle	127	- 180 -
5.	3-(2-Ethoxy-2-oxoéthoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarboxylate de diéthyle	128	- 180 -
6.	4-Cyano-3-(cyanométhoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2-carboxylate d'éthyle	129	- 181 -
7.	5-Cyano-4-(cyanométhoxy)-2-(méthylthio)thiophène-3-carboxylate d'éthyle	130	- 181 -
8.	5-Acétyl-4-(cyanométhoxy)-2-(méthylthio)thiophène-3-carbonitrile	131	- 182 -
9.	3-(Cyanométhoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarbonitrile	132	- 182 -
10.	3-(Cyanométhoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarboxylate de diéthyle	133	- 183 -
V.	Synthèse des amino-thiéno[3,2- <i>b</i>]furanes et amino-thiéno[3,4- <i>b</i>]furanes.		- 184 -
1.	3-Amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4- <i>b</i>]furan-2,6-dicarboxylate de diéthyle	134	- 184 -
2.	3-Amino-2-cyano-4-(méthylthio)thiéno[3,4- <i>b</i>]furan-6-carboxylate d'éthyle	135	- 185 -
3.	3-amino-5-(méthylthio)thiéno[3,2- <i>b</i>]furan-2,6-dicarboxylate de diéthyle	136	- 185 -
4.	3-Amino-2-cyano-5-(méthylthio)thiéno[3,2- <i>b</i>]furan-6-carboxylate d'éthyle	137	- 186 -
5.	6-Acétyl-3-amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4- <i>b</i>]furan-2-carboxylate d'éthyle	138	- 186 -
6.	6-Acétyl-3-amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4- <i>b</i>]furan-2-carbonitrile	139	- 187 -
7.	3-Amino-6-cyano-4-(méthylthio)thiéno[3,4- <i>b</i>]furan-2-carboxylate d'éthyle	140	- 187 -
8.	3-Amino-6-cyano-5-(méthylthio)thiéno[3,2- <i>b</i>]furan-2-carboxylate d'éthyle	142	- 188 -
9.	3-Amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4- <i>b</i>]furan-2,6-dicarbonitrile	141	- 188 -
10.	3-Amino-5-(méthylthio)thiéno[3,2- <i>b</i>]furan-2,6-dicarbonitrile	143	- 189 -
VI.	Synthèse de nucléophiles en série oxygénée		- 190 -
1.	Préparation du <i>tert</i> -butyl(4-hydroxyphényl)carbamate	145	- 190 -
2.	Synthèse des 1-(4-hydroxyphényl)-3-phénylurées		- 191 -

Tables des matières

a.	1-(4-Hydroxyphényl)-3-phénylurée 148	- 191 -
b.	1-(4-Fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)urée 149	- 192 -
VII.	Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2- <i>b</i>]furane 137	- 193 -
1.	Synthèse du 4-chloro-7-(méthylthio)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 144	- 193 -
2.	Fonctionnalisation de la chlorotriazine 144	- 194 -
a.	4-(4-((<i>Tert</i> -butoxycarbonyl)amino)phénoxy)-7-(méthylthio)-thiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 146	- 195 -
b.	7-(Méthylthio)-4-(4-(3-phényluréido)-phénoxy)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 104	- 195 -
c.	4-(4-(3-(4-Fluorophényl)uréido)phénoxy)-7-(méthylthio)-thiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 105	- 196 -
3.	Déprotection de l'amine : synthèse du 4-(4-aminophénoxy)-7-(méthylthio)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 147	- 197 -
4.	Synthèse de 4-(4-(3-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)uréido)phénoxy)-7-(méthylthio)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2- <i>d</i>][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 98	- 198 -
5.	Synthèse du 2-carbamoyl-3-formamido-5-(méthylthio)thiéno[3,2- <i>b</i>]furan-6-carboxylate d'éthyle 150	- 199 -
VIII.	Synthèse de la 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one et de ses dérivés halogénés	- 201 -
1.	Synthèse du 2-amino-thiophène-3-carboxamide 151	- 201 -
2.	Synthèse du 2-(2-chloroacétamido)thiophène-3-carboxamide 152	- 202 -
3.	Synthèse de la 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 153	- 203 -
4.	Synthèse du 2-(2-chloroacétamido)-5-iodothiophène-3-carboxamide 154	- 204 -
5.	Synthèse de la 6-iodo-2-(chlorométhyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 155	- 205 -
6.	Synthèse de la 6-bromo-2-(chlorométhyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 156	- 206 -
IX.	Synthèse convergente des urées en série azotée, méthode via carbamate	- 208 -
1.	Préparation du <i>tert</i> -butyl(4-aminophényl)carbamate 157	- 208 -

Tables des matières

2.	Substitutions nucléophiles : accès aux intermédiaires carbamates	- 209 -
a.	<i>Tert</i> -butyl (4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)carbamate 163	- 210 -
b.	<i>Tert</i> -butyl (4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)carbamate 164	- 210 -
c.	<i>Tert</i> -butyl (4-(((6-bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)carbamate 165	- 211 -
3.	Déprotection des intermédiaires carbamates : accès aux trifluoroacétates	- 212 -
a.	4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)benzenaminium-2,2,2-trifluoroacétate 166	- 212 -
b.	4-(((6-Iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)benzenaminium-2,2,2-trifluoroacétate 167	- 213 -
c.	4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)benzenaminium-2,2,2-trifluoroacétate 168	- 213 -
4.	Accès aux urées cibles à partir des trifluoroacétates	- 214 -
a.	1-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée 58	- 215 -
b.	1-(4-Fluorophényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 90	- 216 -
c.	1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 34	- 216 -
X.	Caractérisation des dimères des thiénoypyrimidinones	- 218 -
1.	Dimère thiéno[2,3- <i>d</i>]thiéno[2",3":4',5']pyrimido[1',2':4,5]pyrazino[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-4,11-dione 160	- 218 -
2.	Dimère diiodo-thiéno[2,3- <i>d</i>]thiéno[2",3":4',5']pyrimido[1',2':4,5]pyrazino[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-4,11-dione 161	- 219 -
3.	Dimère dibromo-thiéno[2,3- <i>d</i>]thiéno[2",3":4',5']pyrimido[1',2':4,5]pyrazino[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-4,11-dione 162	- 219 -

Tables des matières

XI. Synthèse convergente des urées en série azotée, méthode substitution nucléophile par les dérivés urées	- 220 -
1. Préparation des nucléophiles urées en série azotée	- 220 -
a. 1-(4-Aminophényl)-3-phénylurée 169	- 220 -
b. 1-(4-Aminophényl)-3-(4-fluorophényl)urée 170	- 221 -
c. 1-(4-Aminophényl)-3-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)urée 171	- 222 -
2. Substitutions nucléophiles : accès aux molécules cibles	- 222 -
a. 1-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée 58	- 223 -
b. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 34	- 223 -
c. 1-(4-(((6-Iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée 31	- 224 -
d. 1-(4-Fluorophényl)-3-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 67	- 224 -
e. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 88	- 225 -
f. 1-(4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée 172	- 226 -
g. 1-(4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-(4-fluorophényl)urée 173	- 226 -
h. 1-(4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)urée 174	- 227 -
XII. Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée 178	- 228 -
1. Préparation du di- <i>tert</i> -butyl (disulfanediylbis(4,1-phénylène))dicarbamate 175	- 228 -
2. Préparation du 4,4'-disulfanediyl dianiline 176	- 229 -
3. Préparation du 1,1'-(disulfanediylbis(4,1-phénylène))bis(3-phénylurée) 177	- 230 -
4. Préparation de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée 178	- 231 -

Tables des matières

XIII. Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée	- 233 -
1. Synthèse des 2-(4-nitrophényl)- <i>N</i> -phénylacétamides	- 233 -
a. 2-(4-Nitrophényl)- <i>N</i> -phénylacétamide 179	- 233 -
b. <i>N</i> -(4-Fluorophényl)-2-(4-nitrophényl)acétamide 180	- 234 -
2. Synthèse des 2-(4-aminophényl)- <i>N</i> -phénylacétamides	- 235 -
a. 2-(4-Aminophényl)- <i>N</i> -phénylacétamide 181	- 236 -
b. <i>N</i> -(4-Fluorophényl)-2-(4-aminophényl)acétamide 182	- 236 -
3. Substitutions nucléophiles : accès aux acétamides cibles	- 237 -
a. 2-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)- <i>N</i> -phénylacétamide 84	- 238 -
b. <i>N</i> -(4-Fluorophényl)-2-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)acétamide 85	- 238 -
c. 2-(4-(((6-Iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)- <i>N</i> -phénylacétamide 40	- 239 -
d. <i>N</i> -(4-Fluorophényl)-2-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)acétamide 72	- 240 -
XIV. Synthèse convergente des dérivés acétamides en série oxygénée	- 241 -
1. Synthèse du 2-(4-hydroxyphényl)- <i>N</i> -phénylacétamide 183	- 241 -
2. Synthèse du <i>N</i> -(4-fluorophényl)-2-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)acétamide 56	- 242 -
XV. Synthèse séquentielle des dérivés urées	- 244 -
1. Synthèse des acides 2-(4-nitrophényl)acétique	- 244 -
a. Préparation des dérivés 2-(4-nitrophénoxy)acétate	- 244 -
b. Préparation des dérivés acide phénylacétique en série oxygène et soufre	- 245 -
c. Procédure de synthèse de l'acide en série azotée	- 247 -
2. Préparation des 2-acétamidothiophène-3-carboxamides	- 251 -
a. 2-(2-(4-Nitrophénoxy)acétamido)thiophène-3-carboxamide 189	- 252 -

Tables des matières

b.	2-(2-((4-Nitrophényl)thio)acétamido)thiophène-3-carboxamide 190	- 252 -
c.	2-(2-((4-Nitrophényl)amino)acétamido)thiophène-3-carboxamide 194	- 253 -
3.	Synthèse du 2-(2-(4-nitrophénoxy)acétamido)thiophène-3-carboxamide 199	- 254 -
4.	Réduction du groupement nitro des 2-acétamidothiophène-3-carboxamide	- 255 -
a.	2-(2-(4-Aminophénoxy)acétamido)thiophène-3-carboxamide 195	- 256 -
b.	2-(2-((4-Aminophényl)thio)acétamido)thiophène-3-carboxamide 196	- 256 -
5.	Synthèse des 2-((4-aminophényl)méthyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-ones	- 257 -
a.	2-((4-Aminophénoxy)méthyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 197	- 258 -
b.	2-(((4-Aminophényl)thio)méthyl)thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one 198	- 258 -
6.	Synthèse des thiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidinones en série urée	- 259 -
a.	1-(4-((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)-3-phénylurée 68	- 259 -
b.	1-(4-Fluorophényl)-3-(4-((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)urée 66	- 260 -
c.	1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)urée 75	- 261 -
d.	1-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)thio)phényl)-3-phénylurée 82	- 261 -
e.	1-(4-Fluorophényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)thio)phényl)urée 64	- 262 -
f.	1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-2-yl)méthyl)thio)phényl)urée 71	- 263 -
BIBLIOGRAPHIE		- 265 -
PUBLICATIONS		- 285 -

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Présents dans de nombreuses molécules naturelles, les hétérocycles font partie des cibles privilégiées de la recherche appliquée: que ce soit en chimie médicinale ou dans la recherche de nouveaux matériaux organiques.

Dans ce contexte, notre laboratoire s'est intéressé à la mise au point de diverses méthodes de synthèse et de fonctionnalisation d'hétérocycles simples.¹ Il s'est plus particulièrement distingué dans l'élaboration de voies d'accès originales et efficaces à des dérivés bicycliques du thiophène tels que des thiénothiophènes,² des thiéno pyrroles,³ des thiéno pyridines,⁴ des thiéno pyrimidines,^{5,6,7} des thiénothiazoles,⁸ etc (figure 1).

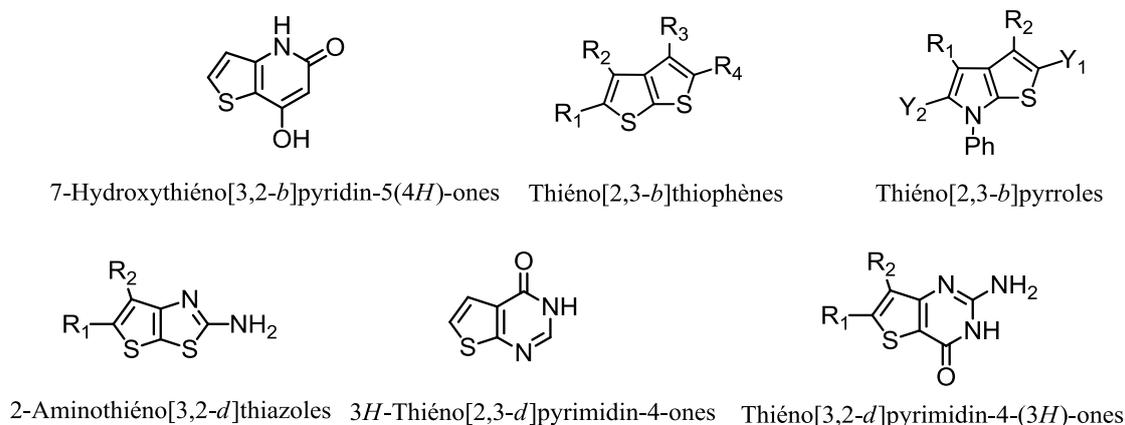


Figure 1 Quelques exemples de dérivés bicycliques synthétisés au laboratoire

¹ a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synlett* **2003**, (06), 0855-0857 ; b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synthesis* **2004**, (3), 451-455 ; c) Begouin, A.; Hesse, S.; Queiroz, M.-J. R. P.; Kirsch, G., *Synthesis* **2006**, (16), 2794-2798 ; d) Thomae, D.; Rodriguez Dominguez, J. C.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2008**, 64 (14), 3232-3235 ; e) Thomae, D.; Perspicace, E.; Xu, Z. J.; Henryon, D.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2009**, 65 (15), 2982-2988 ; f) Thomae, D.; Perspicace, E.; Henryon, D.; Xu, Z. J.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2009**, 65 (50), 10453-10458 ; g) Revelant, G.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Synthesis* **2010**, (19), 3319-3324 ; h) Revelant, G.; Dunand, S.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Synthesis* **2011**, (18), 2935-2940.

² Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synthesis* **2003**, (05), 0735-0741.

³ a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Tetrahedron* **2003**, 59 (9), 1557-1564 ; b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synlett* **2001**, (11), 1731-1734 ; c) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Tetrahedron Letters* **2002**, 43 (2), 257-259.

⁴ a) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P.; Kaminski, T., *Synthesis* **2007**, (14), 2153-2156 ; b) Aadil, M.; Kirsch, G., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1993**, 82 (1-4), 91-97.

⁵ Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G., *Tetrahedron Letters* **2007**, 48 (30), 5261-5264.

⁶ Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Yemloul, M.; Lecomte, C., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 46 (3), 459-464.

⁷ Abdillahi, I.; Kirsch, G., *Synthesis* **2010**, (8), 1428-1430.

⁸ a) Revelant, G.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Tetrahedron* **2011**, 67 (48), 9352-9357 ; b) Lefranc, F.; Xu, Z.; Burth, P.; Mathieu, V.; Revelant, G.; Velho de Castro Faria, M.; Noyon, C.; Garcia, D. G.; Dufour, D.; Bruyère, C.; Gonçalves-de-Albuquerque, C. F.; Van Antwerpen, P.; Rogister, B.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Kiss, R., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 63 (0), 213-223.

Introduction générale

Considéré comme bioisostère du benzène,⁹ le thiophène constitue un précurseur de choix dans le développement et la synthèse de nouvelles molécules potentiellement bioactives. Aussi, l'efficacité prouvée du remplacement isostérique dans le domaine de la chimie médicinale¹⁰ a motivé notre laboratoire à synthétiser divers analogues de composés potentiellement actifs. Par exemple, Evelyne Migianu a travaillé sur la synthèse d'analogues thiophéniques des paullones décrites pour leurs propriétés anti-cancéreuses.¹¹ Plus récemment, David Thomae et Pierre Seck se sont intéressés aux analogues de la tacrine utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.¹²



Figure 2 Dérivés du thiophène potentiellement actifs synthétisés au laboratoire

Il y a quelques années, dans le cadre de la thèse d'Enrico Perspicace, notre laboratoire s'est intéressé à une nouvelle classe de composés, les thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones. Ces analogues des quinazolinones ont été décrits en 2004 par Munchhof *et al.*¹³ pour leur potentiel inhibiteur du VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), un des acteurs clés de l'angiogenèse. L'angiogenèse pathologique est un des événements majeurs dans le développement tumoral et métastatique. Une des stratégies thérapeutiques développées contre le cancer repose donc sur l'inhibition de cette néo-vascularisation des tumeurs, en particulier

⁹ Bory, L., *Thérapie*. **1958**, 13(3), 517-526.

¹⁰ Patani, G. A.; LaVoie, E. J., *Chemical Reviews*, **1996**, 96 (8), 3147-3176.

¹¹ Brault, L.; Migianu, E.; Néguesque, A.; Battaglia, E.; Bagrel, D.; Kirsch, G., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 40 (8), 757-763.

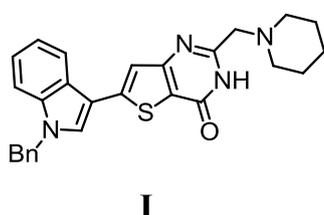
¹² a) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P., *Synthesis* **2007**, (07), 1027-1032 ; b) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P., *Synthesis* **2008**, (10), 1600-1606 ; c) Seck, P.; Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Arkivoc* **2012**, 431-441.

¹³ Munchhof, M. J.; Beebe, J. S.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Higdon, R. C.; Hillerman, S. M.; Soderstrom, C. I.; Knauth, E. A.; Marx, M. A.; Rossi, A. M. K.; Sobolov, S. B.; Sun, J. M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14 (1), 21-24.

Introduction générale

sur l'inhibition de l'interaction ligand/substrat du facteur de croissance endothélial vasculaire, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et de son récepteur le VEGFR-2.^{14,15,16,17}

Soucieux d'établir une relation solide entre la structure des composés synthétisés et leur activité biologique, notre laboratoire a donc initié une collaboration étroite avec des équipes de biologistes (S. Sartini et C. La Motta, de l'Université de Pise pour les tests enzymatiques sur VEGFR-2, V. Jouan-Hureau et B. Faivre de l'Université de Lorraine pour les tests sur cellules HUVEC) et une équipe spécialisée dans la modélisation 3D-QSAR (R. Ragno de l'Université de la Sapienza, Rome). En suivant une démarche multi-disciplinaire « modélisation - synthèse - évaluation biologique », notre laboratoire a ainsi pu concevoir une série de thieno[3,2-*d*]pyrimidinones présentant une activité biologique prometteuse.¹⁸



99,2% inhibition VEGFR-2 @200 μ M

CI₅₀ = 2,25 \pm 0,1 μ M

Test sur cellules HUVEC

CE₅₀ = 12 μ M

Inhibition de la formation des tubes endothéliaux

CE₅₀ = 31nM

Figure 3

Les résultats expérimentaux obtenus ont alors été utilisés pour enrichir le modèle 3D-QSAR, modèle qui peut ensuite donner de précieuses indications quant aux orientations à suivre pour l'optimisation des inhibiteurs potentiels.

Suite à ces travaux, et à partir du composé le plus actif, **I**, nous avons bâti une nouvelle étude consacrée à l'influence de plusieurs modulations du noyau thienopyrimidinone. Nous avons également étendu notre recherche à une autre classe d'hétérocycles: les thienofuranes. Comme nous le montrerons plus tard, ces bioisostères des benzofuranes ont été décrits pour leur potentiel thérapeutique. Condensés avec une triazine ou une pyrimidine et combinés à des

¹⁴ Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S., *Nature Reviews Cancer* **2009**, 9 (1), 28-39.

¹⁵ Zhang, J.; Shan, Y.; Pan, X.; He, L., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2011**, 11 (11), 920-946.

¹⁶ Folkman, J., *The New England Journal of Medicine* **1971**, 285 (21), 1182-1186.

¹⁷ Folkman, J., *Annals of Surgery* **1972**, 175 (3), 409-416.

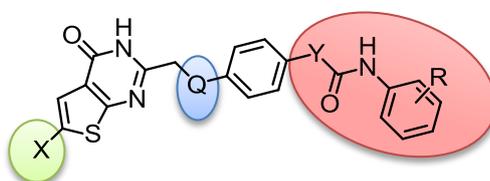
¹⁸ Perspicace, E.; Jouan-Hureau, V.; Ragno, R.; Ballante, F.; Sartini, S.; La Motta, C.; Da Settimo, F.; Chen, B. B.; Kirsch, G.; Schneider, S.; Faivre, B.; Hesse, S., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 63, 765-781.

Introduction générale

motifs typiques d'inhibiteurs commerciaux, ils pourront alors constituer une nouvelle classe d'inhibiteurs potentiels du VEGFR-2.

Dans ce manuscrit, nous présenterons les résultats apportés par le modèle 3D-QSAR quant au rôle des modulations des noyaux hétérocycliques sur l'activité biologique. En jouant sur les fonctionnalisations et l'isomérisie du noyau central, il a été possible d'établir des tendances permettant de cibler la structure de nouveaux composés à potentiel prometteur. Différentes stratégies de synthèse ont ensuite été élaborées afin d'accéder à ces molécules cibles.

Série thiénoypyrimidinone



Série thiénofurane

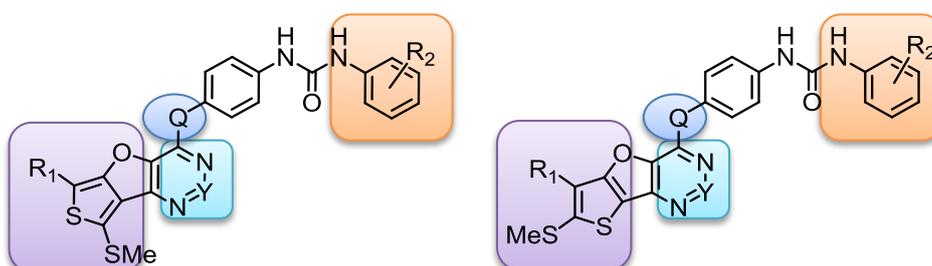


Figure 4 Nouvelles structures cibles et modulations envisagées

Jusqu'à présent, la synthèse des thiénofuranes a été principalement décrite pour des composés peu fonctionnalisés. Nous présenterons dans ce manuscrit des conditions réactionnelles permettant une condensation intramoléculaire de type Thorpe-Ziegler chimiosélective, donnant accès à une série d'aminothiénofuranes hautement fonctionnalisés.

Ensuite, nous discuterons de la synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones. Nous verrons qu'elle peut être abordée de diverses façons. La première méthode étudiée suit une stratégie convergente: la 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidinone constituera le noyau de départ autour duquel s'articuleront les modulations envisagées: fonctionnalisation du cycle thiophène et substitution nucléophile sur le chlorométhyle côté pyrimidinone. Et dans un

Introduction générale

deuxième temps, nous présenterons la méthode alternative qui a été étudiée. Comme nous le verrons, il est possible d'accéder à nos cibles selon une voie séquentielle à partir du 2-aminothiophène-3-carboxamide. L'intégration des fonctionnalisations envisagées sera étudiée à chaque étape de la synthèse.

CHAPITRE I L'ANGIOGENESE : MECANISMES ET ACTEURS

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

Difficile de parler d'angiogenèse sans parler de Judah Folkman. Véritable pionnier dans ce domaine, il fut le premier à émettre l'hypothèse que sans la néo-vascularisation les tumeurs solides deviendraient complètement « dormantes ». Cette théorie ouvrait ainsi la voie à une nouvelle thérapie anti-cancéreuse ciblant l'angiogenèse.^{16,19} Cependant, il fallut près d'une décennie à Folkman et son équipe pour isoler le premier activateur de l'angiogenèse, le basic fibroblast growth factor (bFGF) et pour identifier les inhibiteurs angiostatine et endostatine.^{19,20}

En 1989, le VEGF, l'un des plus importants facteurs angiogéniques, est découvert par le Dr Napoleone Ferrara, biologiste italien de la firme pharmaceutique Genentech.²¹ Il s'avère être identique à une molécule appelée le facteur de perméabilité vasculaire (VPF) découvert en 1983 par le Dr Harold Dvorak, médecin biologiste américain.²²

Ces incroyables découvertes ont dès lors déclenché une véritable course à la conception d'inhibiteurs de l'angiogenèse.²³

En effet, depuis plusieurs années, de nombreuses équipes se sont engagées dans le développement de cette nouvelle stratégie. En 2004, l'agence américaine Food Drug Administration (FDA) a approuvé le premier anti-VEGF-A, le Bevacizumab (commercialisé sous le nom d'Avastin® par les laboratoires Roche) un anti-corps monoclonal, administré dans le traitement du cancer colo-rectal métastatique. Aujourd'hui, près d'une cinquantaine de composés anti-angiogéniques ont également été approuvés par la FDA ou sont en essais cliniques (cf chapitre II 2).

¹⁹ O'Reilly, M. S.; Boehm, T.; Shing, Y.; Fukai, N.; Vasios, G.; Lane, W. S.; Flynn, E.; Birkhead, J. R.; Olsen, B. R.; Folkman, J., *Cell* **1997**, 88 (2), 277-285.

²⁰ O'Reilly, M. S.; Holmgren, L.; Shing, Y.; Chen, C.; Rosenthal, R. A.; Moses, M.; Lane, W. S.; Cao, Y.; Sage, E. H.; Folkman, J., *Cell* **1994**, 79 (2), 315-328.

²¹ Leung, D. W.; Cachianes, G.; Kuang, W. J.; Goeddel, D. V.; Ferrara, N., *Science* **1989**, 246 (4935), 1306-1309.

²² Senger, D. R.; Galli, S. J.; Dvorak, A. M.; Perruzzi, C. A.; Harvey, V. S.; Dvorak, H. F., *Science* **1983**, 219 (4587), 983-985.

²³ Carmeliet, P., *Nature* **2005**, 438 (7070), 932-936.

I. L'angiogenèse

Les études réalisées jusqu'à ce jour permettent d'avoir une connaissance pointue de l'angiogenèse. Considérons les notions qui seront décrites dans la suite de ce chapitre comme un socle suffisant à la compréhension des travaux présentés dans ce manuscrit.

1. Mécanisme de l'angiogenèse physiologique

L'angiogenèse normale est un processus biologique complexe dans lequel un réseau de capillaires sanguins peut être remodelé à partir d'un réseau préexistant permettant ainsi l'apport de l'oxygène et des nutriments essentiels au développement et à la guérison des tissus. Normalement, ce phénomène survient lors de la croissance embryonnaire, où elle est précédée par la vasculogenèse. A l'âge adulte, cette formation de nouveaux vaisseaux sanguins ne s'observe plus que lors du cycle menstruel féminin,²⁴ dans le placenta et les glandes mammaires et lors de certains mécanismes physiologiques tels que l'inflammation et la réparation tissulaire.²⁵

a. La vasculogenèse : formation du réseau primitif

La vasculogenèse est définie par la différenciation d'une cellule souche embryonnaire, précurseur de la cellule endothéliale (figure 5).²⁶

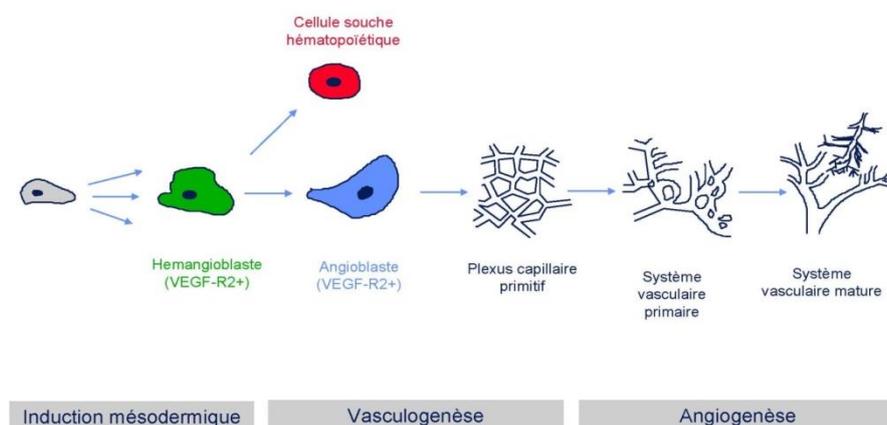


Figure 5 Développement vasculaire embryonnaire²⁶

²⁴ Demir, R.; Yaba, A.; Huppertz, B., *Acta Histochemica* **2010**, *112* (3), 203-214.

²⁵ Klagsbrun, M., *Annual Review of Physiology* **1991**, *53*, 217-239.

²⁶ Perspicace, E. Etude, synthèse et évaluation de composés en série hétérocyclique à activité inhibitrice potentielle du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-2). Thèse de Doctorat de l'Université de Metz (Octobre **2010**).

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

Il s'agit d'un processus par lequel des vaisseaux sont créés *de novo* à partir de progéniteurs endothéliaux ou angioblastes. Ceux-ci prolifèrent et coalescent en un réseau primitif de vaisseaux appelé plexus capillaire primitif.²⁷ Ce nouveau réseau de cellules endothéliales peut servir alors de structure de base pour l'angiogenèse (figure 5).²⁸

b. L'angiogenèse : bourgeonnement et remodelage

Le bourgeonnement angiogénique est le mécanisme de formation des vaisseaux le mieux décrit chez l'adulte (figure 6).²⁹

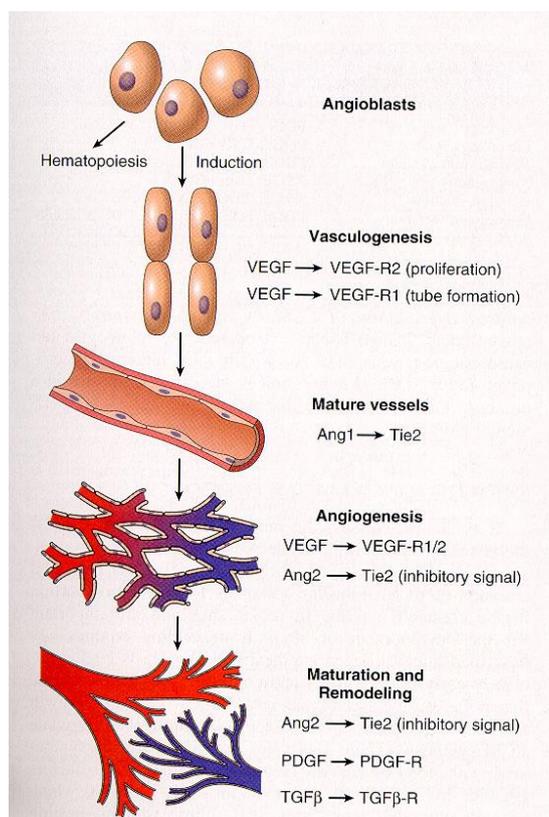


Figure 6 Formation du réseau vasculaire lors de l'angiogenèse physiologique²³

Ce processus met en jeu plusieurs étapes, impliquant le mouvement et la différenciation de cellules endothéliales et non endothéliales (péricytes, cellules musculaires lisses), pour aboutir

²⁷ Risau, W.; Flamme, I., Vasculogenesis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **1995**, *11*, 73-91.

²⁸ a) Kubis, N.; Levy, B. I., *Interventional Neuroradiology* **2003**, *9* (3), 227-237 ; b) Kubis, N.; Levy, B. I., *Interventional Neuroradiology* **2003**, *9* (3), 239-248.

²⁹ a) Hughes, S.; Yang, H. J.; Chan-Ling, T., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **2000**, *41* (5), 1217-1228 ; b) Papetti, M.; Herman, I. M., *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2002**, *282* (5), C947-C970.

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

à la morphogenèse d'un arbre vasculaire complexe multifonctionnel, richement ramifié, composé d'artères, de veines et de capillaires.

L'angiogenèse se développe en 2 phases (figure 7).

*a) La première phase est dite d'« **activation** » déclenchant la **formation** de nouveaux capillaires sanguins à partir du réseau préexistant.*

Elle implique la destruction de la membrane basale autour du vaisseau préexistant. Associée à la vasodilatation et à une perméabilité vasculaire induite par le VEGF, l'angiopoïétine-2 (ANG-2), en se fixant sur son récepteur TIE-2 provoque une instabilité vasculaire permettant le relâchement des contacts intercellulaires et le détachement des cellules endothéliales.³⁰ Ces cellules vont ensuite migrer vers un site distant et proliférer sous l'action du VEGF et de ses récepteurs, s'organisant ainsi en une nouvelle structure tubulaire, un néo-vaisseau.

*b) La deuxième phase, dite de « **maturation** » du néo-vaisseau, permet sa **stabilisation** par reconstruction d'une membrane basale grâce au recrutement de cellules murales (péricytes dans les micro-vaisseaux et cellules musculaires lisses dans les plus gros vaisseaux).*

Ce recrutement se fait par l'intermédiaire du Platelet Derived Growth Factor (PDGF- β).³¹ Le VEGF permet quant à lui, l'accumulation de ces cellules sur le mur vasculaire. L'angiopoïétine-1 (ANG-1) et son récepteur TIE-2 ont, eux, un effet sur le maintien des vaisseaux sanguins en stabilisant les interactions entre les cellules murales et endothéliales et en induisant un remodelage.³² Le ligand Transforming Growth Factor (TGF β) et son récepteur le T β R1 sont également impliqués dans la maturation des vaisseaux. En effet, le TGF β latent stocké à la surface des cellules endothéliales peut être activé par les cellules précurseurs des péricytes recrutées via le PDGF- β ; le TGF β ainsi produit se lie à son récepteur exprimé sur des progéniteurs mésenchymateux et stimule leur différenciation en cellules murales.³³

³⁰ Maisonpierre, P. C.; Suri, C.; Jones, P. F.; Bartunkova, S.; Wiegand, S.; Radziejewski, C.; Compton, D.; McClain, J.; Aldrich, T. H.; Papadopoulos, N.; Daly, T. J.; Davis, S.; Sato, T. N.; Yancopoulos, G. D., *Science* **1997**, 277 (5322), 55-60.

³¹ Chanttrain, C. F.; Henriot, P.; Jodele, S.; Emonard, H.; Feron, O.; Courtoy, P. J.; DeClerck, Y. A.; Marbaix, E., *European Journal of Cancer* **2006**, 42 (3), 310-318.

³² Hato, T.; Tabata, M.; Oike, Y., *Trends in Cardiovascular Medicine* **2008**, 18 (1), 6-14.

³³ Hirschi, K. K.; Rohovsky, S. A.; D'Amore, P. A., *Journal of Cell Biology* **1998**, 141 (3), 805-814.

Ainsi, les cellules murales recrutées vont, en bourgeonnant ou en migrant le long des vaisseaux préexistants, consolider le réseau endothélial naissant.³⁴

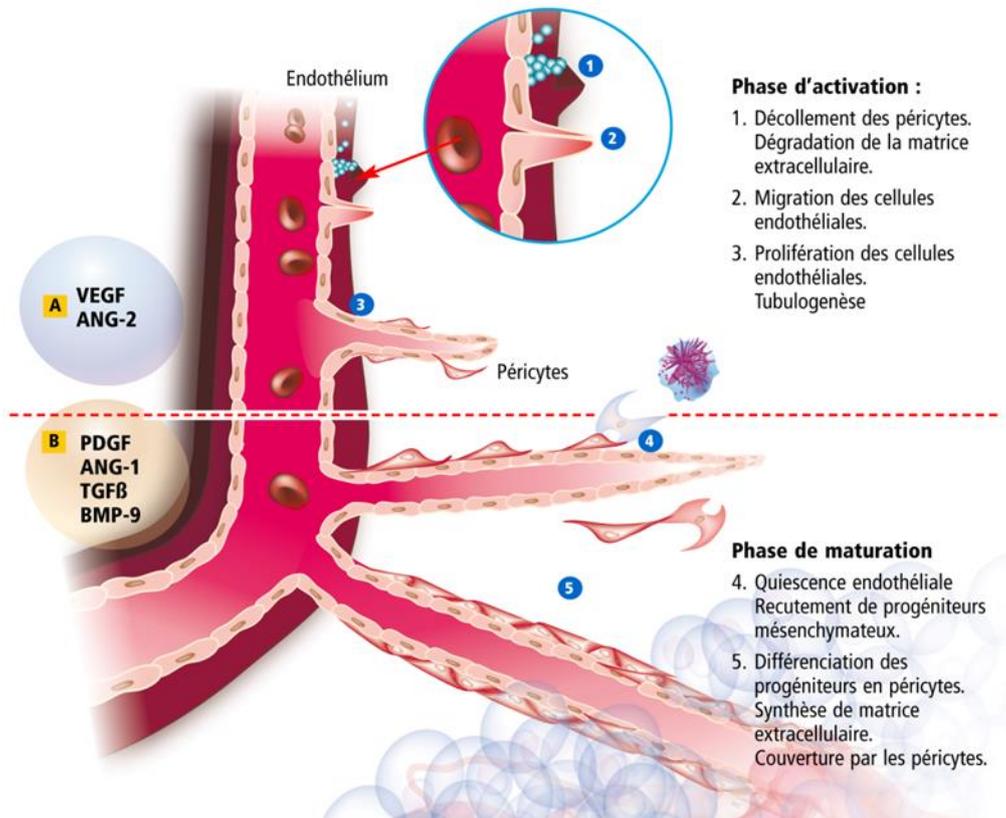


Figure 7 Événements cellulaires majeurs et acteurs moléculaires des deux phases de l'angiogenèse³⁵

c. La famille du VEGF et ses récepteurs : protagonistes de la phase d'activation de l'angiogenèse

Comme nous venons de le voir, le processus angiogénique est contrôlé par une panoplie de facteurs de croissance sécrétés dans la matrice extracellulaire et agissant sur les vaisseaux environnants. Ces facteurs transmettent les signaux de croissance, de migration ou de survie cellulaire par l'intermédiaire de leurs récepteurs associés situés sur la membrane des cellules endothéliales. Dans ce manuscrit, nous ne détaillerons que la famille des VEGF et de leurs récepteurs.

³⁴ Arras, M.; Ito, W. D.; Scholz, D.; Winkler, B.; Schaper, J.; Schaper, W., *Journal of Clinical Investigation* **1998**, *101* (1), 40-50.

³⁵ J. Robert. "L'angiogenèse." **2009**. Edition conjointe: AMGEN Oncologie et John Libbey Eurotext

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

Le VEGF est l'un des facteurs angiogéniques les mieux décrits dans la littérature. Il s'agit d'une glycoprotéine de type homodimérique existant sous plusieurs isoformes. Les 5 facteurs apparentés (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, PlGF -Placental Growth Factor-, VEGF-D) ont été séquencés et étudiés pour leur rôle dans l'angiogenèse.³⁶ L'isoforme « native » prédominante VEGF-165 est surexprimée dans la plupart des tumeurs solides, elle est communément notée VEGF. Elle existe sous forme soluble ou fixée à la matrice extra-cellulaire.

Tous les membres de cette famille de facteurs de croissance agissent par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase (figure 8 ci-après).³⁷ Trois récepteurs distincts ont été caractérisés : VEGFR-1/Flt-1 (fms-like tyrosyl kinase-1),³⁸ VEGFR-2/Flk-1/KDR³⁹ et VEGFR-3/Flt-4.⁴⁰

Le VEGF-A se lie avec une haute affinité sur les récepteurs VEGFR-1/Flt-1 et dans une moindre mesure sur le récepteur VEGFR-2/KDR (Kinase Domain-containing Receptor chez l'homme et Flk-1 chez la souris). Le VEGF-A ne se lie pas au VEGFR-3/Flt-4. Le PlGF et le VEGF-B se lient uniquement au VEGFR-1, et le VEGFR-3 lie spécifiquement les VEGF-C et VEGF-D. D'autres types de récepteurs du VEGF ont été distingués dans les cellules endothéliales et diverses lignées tumorales. Il s'agit des neuropilines (NRP) qui lient, avec une affinité moindre que le VEGFR-1 et le VEGFR-2, certaines isoformes du VEGF (VEGF-145, VEGF-165, VEGF-189).⁴¹ Les NRP agissent comme des co-récepteurs augmentant l'affinité du VEGF-A pour ses récepteurs à activité tyrosine kinase.

³⁶ a) Dvorak, H. F.; Brown, L. F.; Detmar, M.; Dvorak, A. M., *American Journal of Pathology* **1995**, 146 (5), 1029-1039 ; b) Robinson, C. J.; Stringer, S. E., *Journal of Cell Science* **2001**, 114 (5), 853-865.

³⁷ Ferrara, N.; Gerber, H. P.; LeCouter, J., *Nature Medicine* **2003**, 9 (6), 669-676.

³⁸ Hattori, K.; Heissig, B.; Dias, S.; Hicklin, D. J.; Wu, Y.; Witte, L.; Zhu, Z.; Lyden, D.; Hendriks, P. J.; Visser, J. W. M.; Crystal, R. G.; Moore, M. A. S.; Rafii, S., *Blood* **2001**, 98 (11), 710A-711A.

³⁹ a) Flamme, I.; Breier, G.; Risau, W., *Developmental Biology* **1995**, 169 (2), 699-712 ; b) Strawn, L. M.; McMahon, G.; App, H.; Schreck, R.; Kuchler, W. R.; Longhi, M. P.; Hui, T. H.; Tang, C.; Levitzki, A.; Gazit, A.; Chen, I.; Keri, G.; Orfi, L.; Risau, W.; Flamme, I.; Ullrich, A.; Hirth, K. P.; Shawver, L. K., *Cancer Research* **1996**, 56 (15), 3540-3545 ; c) Kappel, A.; Ronicke, V.; Damert, A.; Flamme, I.; Risau, W.; Breier, G., *Blood* **1999**, 93 (12), 4284-4292.

⁴⁰ Pajusola, K.; Aprelikova, O.; Korhonen, J.; Kaipainen, A.; Pertovaara, L.; Alitalo, R.; Alitalo, K., *Cancer Research* **1992**, 52 (20), 5738-5743.

⁴¹ a) Soker, S.; Takashima, S.; Miao, H. Q.; Neufeld, G.; Klagsbrun, M., *Cell* **1998**, 92 (6), 735-745; b) Soker, S.; Fidler, H.; Neufeld, G.; Klagsbrun, M., *Journal of Biological Chemistry* **1996**, 271 (10), 5761-5767.

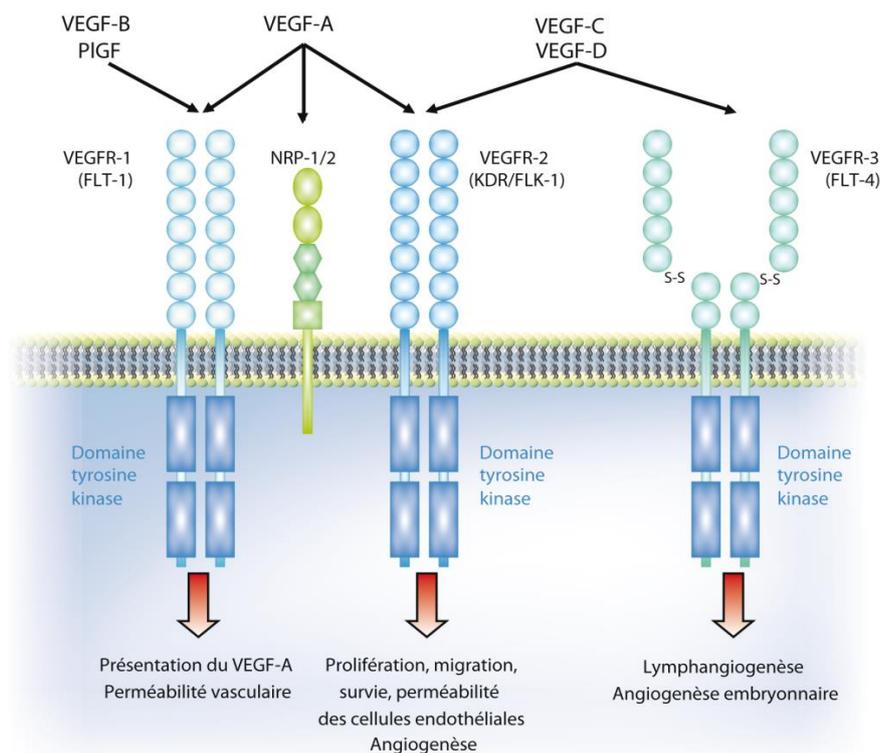


Figure 8 La famille du VEGF et ses récepteurs³⁵

La distribution du VEGFR-2 est pratiquement restreinte au compartiment endothélial des vaisseaux sanguins en cours de remodelage (angiogenèse embryonnaire, angiogenèse hormono-régulée de l'ovaire et de l'utérus, angiogenèse placentaire, angiogenèse tumorale) alors que le VEGFR-1 est exprimé aussi dans d'autres cellules (monocytes, péricytes, ostéoblastes, trophoblastes placentaires, cellules mésangiales du rein). Contrairement au récepteur VEGFR-2, le récepteur VEGFR-1 a une faible activité de phosphorylation tyrosine kinase après stimulation du VEGF.⁴² Cette activation permet au VEGFR-1 d'être impliqué dans la stimulation des activateurs de plasminogène, des molécules jouant un rôle essentiel dans la dégradation de la matrice extracellulaire et la migration des cellules.⁴³ Quant au VEGFR-2, il assure la majorité des effets biologiques du VEGF sur la cellule endothéliale : prolifération, migration, protection de l'apoptose, induction de la synthèse de métalloprotéases. Le VEGFR-3 joue un rôle clé dans le développement du réseau vasculaire

⁴² Waltenberger, J.; Claesson-Welsh, L.; Siegbahn, A.; Shibuya, M.; Heldin, C. H., *Journal of Biological Chemistry* **1994**, 269 (43), 26988-26995.

⁴³ Rahimi, N., *Experimental Eye Research* **2006**, 83 (5), 1005-1016.

lymphatique.⁴⁴ Son expression est d'ailleurs restreinte à l'endothélium lymphatique chez l'adulte.⁴⁵

La régulation de l'expression du VEGF et des autres membres associés dans les situations physiologiques et physiopathologiques est très complexe. De nombreux travaux ont été décrits dans plusieurs articles récents.^{37,46} Les mécanismes de régulation sont mis en jeu de façon coordonnée en réponse aux stress environnementaux (hypoxie, hypoglycémie, changements hormonaux) afin de moduler finement le niveau d'expression du VEGF. Dans ce mémoire, nous ne parlerons que de l'expression du VEGF en réponse à l'hypoxie.

2. Les mécanismes de l'angiogenèse tumorale

Nous venons de voir que l'angiogenèse physiologique est un phénomène hautement régulé permettant la néo-vascularisation des vaisseaux. Dans le cas de l'angiogenèse pathologique, cette croissance adopte une organisation et une dimension anarchique afin de répondre aux besoins métaboliques de la tumeur. D'autres maladies présentent aussi ce dysfonctionnement : telles que les rétinopathies diabétiques, l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose et le psoriasis.⁴⁷

a. Le switch angiogénique

L'étape la plus importante de ce mécanisme est incontestablement le « switch angiogénique » qui se matérialise par un déséquilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques. Chez l'adulte sain, l'état quiescent des cellules endothéliales est assuré par une légère faveur des facteurs anti-angiogéniques. Dans le cas de l'angiogenèse pathologique, cet équilibre est perturbé, stimulant l'expression et/ou le démasquage des facteurs pro-angiogéniques et réduisant l'expression et/ou le masquage des facteurs anti-angiogéniques (figure 9). Le switch en mode « ON » déclenche alors la cascade de mécanismes cellulaires associés à l'angiogenèse tumorale.

⁴⁴ Makinen, T.; Jussila, L.; Veikkola, T.; Karpanen, T.; Kettunen, M. I.; Pulkkanen, K. J.; Kauppinen, R.; Jackson, D. G.; Kubo, H.; Nishikawa, S.; Yla-Herttuala, S.; Alitalo, K., *Nature Medicine* **2001**, 7 (2), 199-205.

⁴⁵ Kaipainen, A.; Korhonen, J.; Mustonen, T.; van Hinsbergh, V. W.; Fang, G. H.; Dumont, D.; Breitman, M.; Alitalo, K., *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1995**, 92 (8), 3566-3570.

⁴⁶ a) Alitalo, K.; Carmeliet, P., *Cancer Cell* **2002**, 1 (3), 219-227 ; b) Tammela, T.; Enholm, B.; Alitalo, K.; Paavonen, K., *Cardiovascular Research* **2005**, 65 (3), 550-563 ; c) Carmeliet, P., *Nature Medicine* **2000**, 6 (4), 389-395.

⁴⁷ Carmeliet, P.; Jain, R. K., *Nature* **2000**, 407 (6801), 249-257.

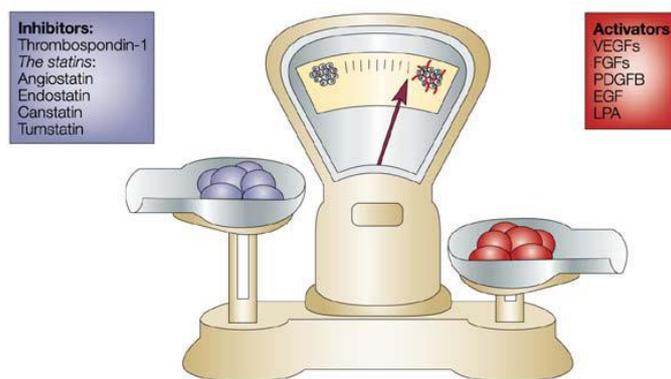


Figure 9 Balance des facteurs pro et anti-angiogéniques en faveur d'un signal pro-angiogénique⁴⁸

Il existe de nombreux facteurs génétiques mais également métaboliques ou inflammatoires responsables de l'activation ou de l'inhibition de l'angiogenèse. Par exemple l'hypoxie et/ou l'activation d'oncogènes (comme RAS ou EGFR), vont stimuler l'activation de cytokines de l'angiogenèse (comme VEGF) et d'enzymes protéolytiques (comme les métalloprotéases - MMPs) et freiner les inhibiteurs de l'angiogenèse comme l'angiostatine ou l'endostatine. Le switch se fait alors en faveur de l'angiogenèse dont les conséquences sont la croissance tumorale et la diffusion métastatique.⁴⁹

b. Induction de l'angiogenèse par hypoxie

L'hypoxie tissulaire est une marque quasi constante du microenvironnement de la tumeur. Initialement avasculaire, la tumeur croît grâce à l'oxygène fourni par le sang périphérique. Au-delà de cette zone de diffusion de l'oxygène, les cellules cancéreuses, dont les besoins énergétiques sont 100 à 400 fois supérieurs à ceux des cellules non cancéreuses, se retrouvent privées d'oxygène et donc en condition d'hypoxie. Elles présentent alors un phénotype particulier. Plus précisément, la vascularisation angiogénique est induite par la surexpression des facteurs de transcription HIF (Hypoxia Inducible Factor α et β). Ces protéines sont impliquées dans la régulation de l'expression de nombreux gènes activés en conditions d'hypoxie, et en particulier le gène codant pour le facteur de croissance VEGF.⁵⁰

⁴⁸ Faivre, B. L'angiogenèse tumorale. Thérapie anti-angiogénique et risque thrombotique, problème d'actualité. Thèse de Doctorat de l'Université Henri Poincaré Nancy 1, **2008**.

⁴⁹ Bergers, G.; Benjamin, L. E., *Nature Reviews Cancer* **2003**, 3 (6), 401-410.

⁵⁰ Liu, Y.; Cox, S. R.; Morita, T.; Kourembanas, S., *Circulation Research* **1995**, 77 (3), 638-643.

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

HIF-1 est composé d'une sous-unité HIF-1 α , dont l'expression est stabilisée par la pression partielle en oxygène, et d'une sous-unité HIF-1 β exprimée de façon constitutive. Dans les conditions de normoxie, les protéines Prolyl Hydroxylase Domain (PHD) utilisent l'oxygène pour hydroxyler HIF-1 α et lui permettre d'interagir avec la protéine de Von Hippel-Lindau (VHL). Le complexe multiprotéique ainsi généré est ensuite dégradé par le protéasome. En condition d'hypoxie, la diminution de l'hydroxylation de HIF-1 α protège cette sous-unité de la dégradation protéasomale. La protéine HIF-1 α est stable et en se complexant avec la sous-unité HIF-1 β peut activer une série de plus de 50 gènes codant pour des facteurs protéiques impliqués dans la néo-angiogenèse, comme VEGF, PDGF, ANG-2 ou FGF, dans le métabolisme du glucose, les modifications de la matrice extracellulaire et la survie cellulaire (figure 10).⁵¹

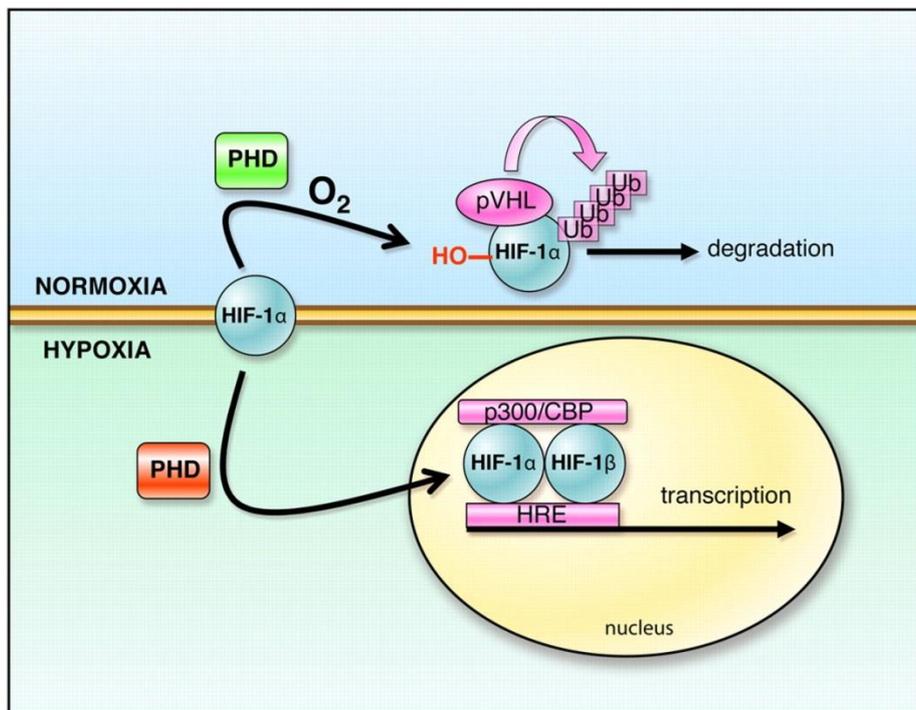


Figure 10 Régulation de l'activité du facteur de transcription HIF-1⁵²

L'hypoxie est donc un des principaux activateurs de l'expression du VEGF et de la surrégulation de VEGFR-1 et VEGFR-2.

⁵¹ Tredan, O.; Grantab, R.; Dumontet, C., *L'hypoxie tumorale peut-elle devenir un avantage pour la chimiothérapie ?* John Libbey Eurotext: Montrouge, FRANCE, 2008, Vol. 95, p 7.

⁵² Balligand, J. L. F. O. D. C., *Physiological Reviews* 2009, 89 (2), 481-534.

c. Le VEGF et ses récepteurs

Lors de l'angiogenèse tumorale, le facteur VEGF-A, qui est sécrété par les cellules cancéreuses, attire et guide le bourgeonnement des nouveaux vaisseaux vers les régions de la tumeur privées d'oxygène. Les cellules endothéliales, et plus particulièrement la *tip cell* des bourgeons vasculaires, se propagent grâce à la formation de longs filopodes riches en VEGFR-2, qui permettent de détecter la présence de VEGF dans le milieu.⁵³

L'action du VEGF sur le VEGFR-2 induit donc une réorganisation du cytosquelette d'actine par la formation des filopodes. Le gradient de VEGF agit ensuite comme un signal chimioattractif *via* ces filopodes surexprimant le VEGFR-2 (figure 11).

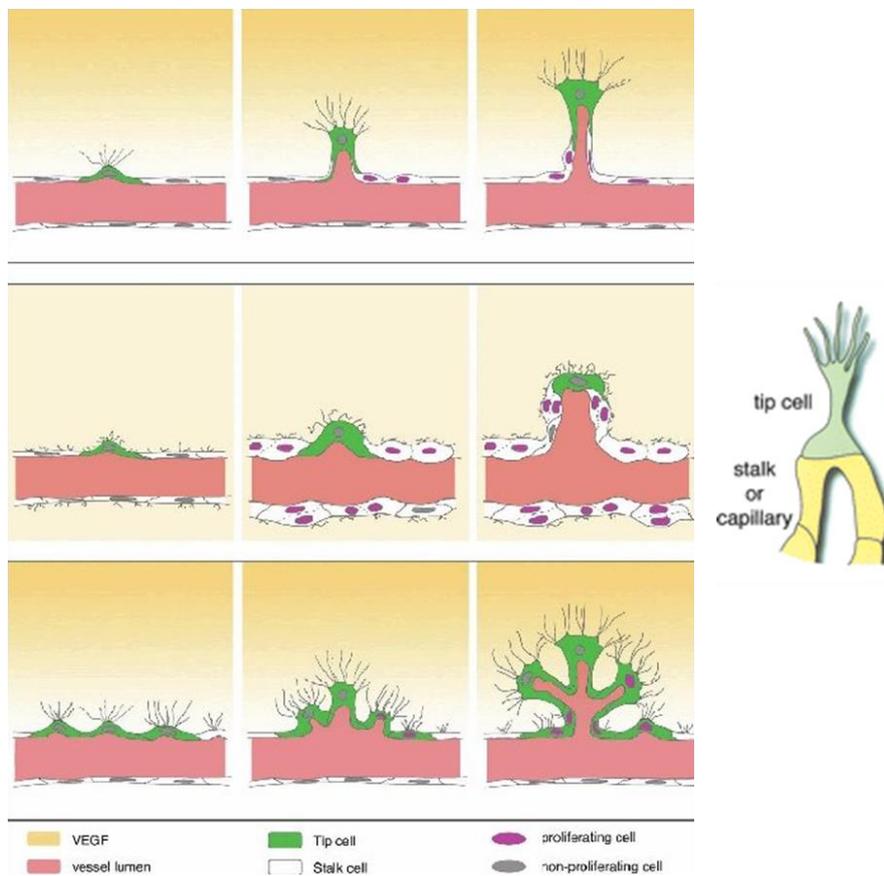


Figure 11 Sélection des *tip cells* et prolifération des *stalk cells* en réponse à un gradient de VEGF⁵⁴

⁵³ Carmeliet, P., *Nature Reviews Genetics* **2003**, 4 (9), 710-720.

⁵⁴ Gerhardt, H., *Organogenesis* **2008**, 4 (4), 241-246.

3. Le couple VEGF/VEGFR : réponse angiogénique

La réponse angiogénique du VEGF se traduit par sa fixation sur ses récepteurs. Comme nous l'avons vu précédemment, la différence d'affinité du ligand VEGF pour chacun de ses récepteurs implique des effets biologiques différents.

a. Affinité du VEGF pour ses différents récepteurs

Effectivement, bien que le VEGF ait une plus grande affinité pour Flt-1, il a été montré que c'était bien l'activation du récepteur VEGFR-2/KDR qui initiait une cascade de réponses affectant les caractéristiques des cellules endothéliales : à savoir la prolifération et la survie, la migration cellulaire, la perméabilité vasculaire, l'invasion métastatique et l'inflammation endothéliale.⁵⁵ La régulation positive de l'angiogenèse par le VEGFR-1 n'est, quant à elle, assurée que par des voies de signalisation induites par hétérodimérisation avec d'autres récepteurs de la famille des VEGFR ou des NRP.⁴³ La coopération entre les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 est notamment critique dans la génération de la perméabilité vasculaire. La fixation sélective du PlGF sur le VEGFR-1 exerce une faible activité sur la perméabilité vasculaire alors que la fixation du VEGF sur ces deux récepteurs induit une forte perméabilité vasculaire ce qui prouve la liaison entre ces récepteurs.

Le complexe VEGF/VEGFR-2 est finalement considéré comme un des régulateurs clés de l'angiogenèse. Ceci est d'ailleurs confirmé par la surexpression du VEGFR-2 associée à la surexpression du VEGF.⁵⁶

b. Activation du récepteur VEGFR-2 par son ligand

Comme pour la plupart des récepteurs tyrosine kinase, les voies de signalisation du VEGFR-2 sont initiées par la fixation du ligand dimérisé par liaison covalente sur le domaine extracellulaire. Cette interaction déclenche alors l'homo ou hétérodimérisation du récepteur suivie de la phosphorylation de résidus tyrosine spécifiques situés sur le domaine juxtamembranaire, le domaine kinase ou sur la région C-terminale (Ct) (figure 12).⁵⁷

⁵⁵ Carmeliet, P., *Oncology* **2005**, 69 Suppl 3, 4-10.

⁵⁶ Ferrara, N.; Davis-Smyth, T., *Endocrine Reviews* **1997**, 18 (1), 4-25.

⁵⁷ Stuttfeld, E. a. B.-H. K., *IUBMB Life* **2009**, 61 (9), 915-922.

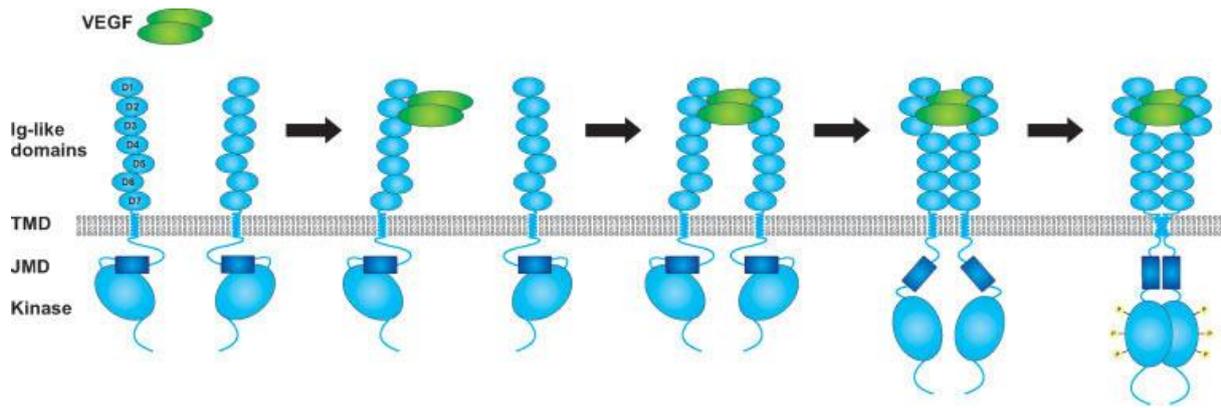


Figure 12 Représentation du mécanisme d'activation du récepteur VEGFR-2⁵⁷

c. Voies de signalisation induites

L'autophosphorylation de ces résidus dans la boucle d'activation du domaine kinase stimule d'autres protéines intracellulaires. Ceci induit alors la propagation du signal de croissance par différentes voies de signalisation telles que PI3K/Akt ou Ras/Raf/MAPK amenant au développement angiogénique (figure 13).⁵⁸

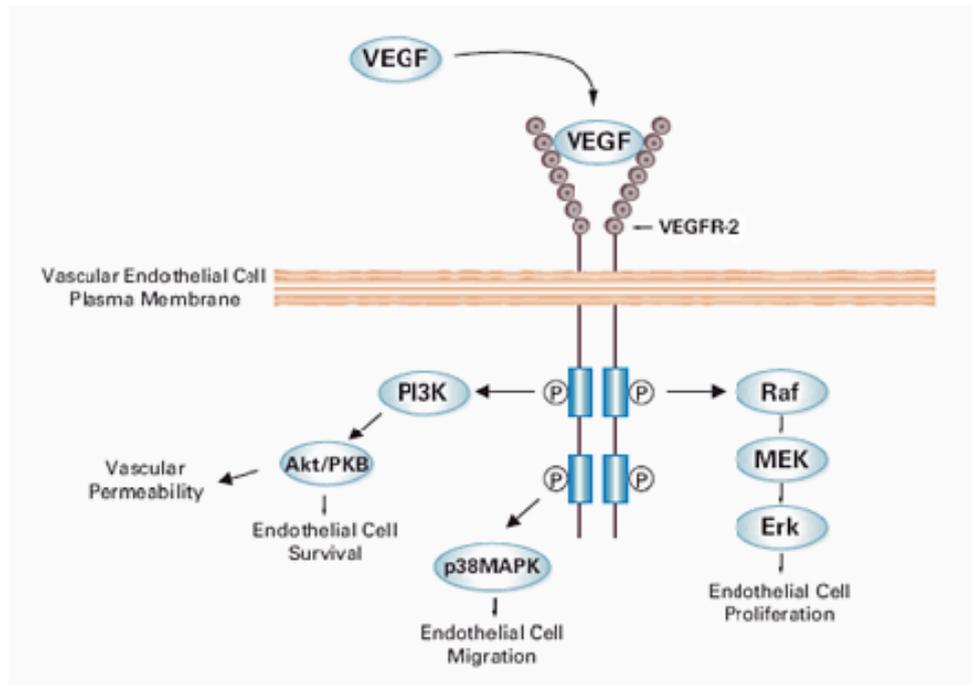


Figure 13 Activation du VEGFR-2 et voies de signalisation cellulaires contribuant au processus angiogénique⁵⁹

⁵⁸ Koch, S.; Claesson-Welsh, L., *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **2012**, 2 (7), 006-502.

⁵⁹ Rini, B. I.; Small, E. J., *Journal of Clinical Oncology* **2005**, 23 (5), 1028-1043.

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

➤ La voie PI3K/Akt

Cette voie est responsable de la survie et de la prolifération des cellules endothéliales en inhibant notamment l'action de substrats pro-apoptotiques tels que BAD ou Caspase-9.⁶⁰

➤ La voie Ras/MAPK

Cette voie va entraîner l'apparition de différents phénomènes biologiques comme la prolifération et l'angiogenèse.⁶¹

➤ La voie Src Kinase

L'activation de Src est très impliquée lors de la régulation de nombreux processus biologiques tels que la prolifération, la migration, la différenciation et la survie cellulaire. Notamment, des études montrent que cette voie joue un rôle important dans l'angiogenèse en augmentant l'expression du VEGF par le phénomène d'hypoxie.^{43,62}

II. Structure du VEGFR-2

Le récepteur VEGFR-2 ou kinase-insert domain receptor (KDR) pour l'homme et foetal liver kinase (Flk)-1 pour son analogue murin, est un récepteur kinase transmembranaire de type III. Il fut pour la première fois isolé en 1991 par l'équipe de Terman.⁶³ Cette glycoprotéine a un poids moléculaire de 152kDa et est constituée de 1356 acides aminés répartis en une région extracellulaire où se fixe le ligand, une courte région transmembranaire et une région intracellulaire, site de transduction des signaux de croissance. Ce récepteur appartient à la superfamille des protéines tyrosine kinase de type immunoglobuline 7-Ig/5-Ig, dont font également partie les récepteurs du PDGF, Fms et c-Kit (figure 14).⁶⁴

⁶⁰ Dayanir, V.; Meyer, R. D.; Lashkari, K.; Rahimi, N., *Journal of Biological Chemistry* **2001**, 276 (21), 17686-17692.

⁶¹ Meyer, R. D.; Latz, C.; Rahimi, N., *Journal of Biological Chemistry* **2003**, 278 (18), 16347-16355.

⁶² Singh, A. J.; Meyer, R. D.; Band, H.; Rahimi, N., *Molecular Biology of the Cell* **2005**, 16 (4), 2106-2118.

⁶³ Terman, B. I.; Carrion, M. E.; Kovacs, E.; Rasmussen, B. A.; Eddy, R. L.; Shows, T. B., *Oncogene* **1991**, 6 (9), 1677-1683.

⁶⁴ Holmes, K.; Roberts, O. L.; Thomas, A. M.; Cross, M. J., *Cell Signal* **2007**, 19 (10), 2003-2012.

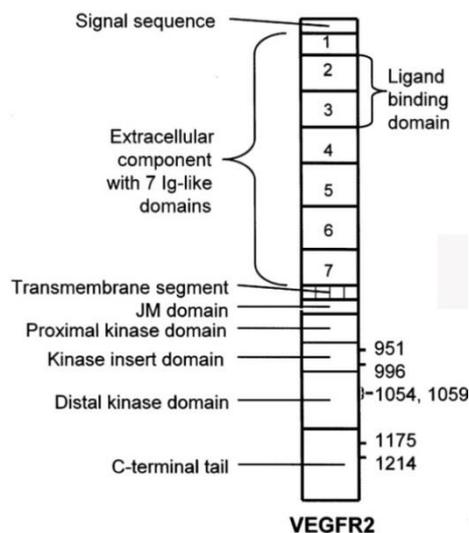


Figure 14 Structure du récepteur VEGFR-2⁶⁵

1. Le domaine extracellulaire

Constitué de 7 boucles immunoglobulines de 60 acides aminés, soit 744 résidus au total, ce domaine permet la fixation des ligands VEGF-A, C et D.

a. Structure du ligand VEGF

Comme nous l'avons déjà vu, le VEGF est un homodimère glycosylé existant sous plusieurs isoformes dépendantes du nombre d'acides aminés qui le composent. La forme la plus répandue, VEGF-165, possède un long fragment N-terminal (Nt) composé de 110 résidus, grâce auquel le ligand va pouvoir se fixer sur son récepteur.⁶⁶

Ce peptide contient de nombreuses liaisons hydrogènes pour un total de 7 bandes β ($\beta 1$ à $\beta 7$) et de 2 hélices α ($\alpha 1$ et $\alpha 2$). Il est également constitué d'un feuillet β antiparallèle central séparant deux paires de bandes β ($\beta 1$ - $\beta 3$ et $\beta 5$ - $\beta 6$). Celui-ci est maintenu par une simple liaison de type hydrogène entre Met55 et His99 et intègre la caractéristique du nœud de cystéine. Ce nœud est constitué de deux ponts disulfures formant, par liaison covalente, un anneau entre les bandes $\beta 3$ et $\beta 7$, et un troisième pont disulfure s'intercale dans cet anneau pour connecter les bandes $\beta 1$ et $\beta 4$. Du fait du nombre restreint de liaisons hydrogène, ce

⁶⁵ Roskoski, R., *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2008**, 375 (3), 287-291.

⁶⁶ Garofalo, A. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliques à visée anticancéreuse potentielle. . Thèse de Doctorat Université Lille 2, Lille, **2009**.

nœud cystéine joue un rôle primordial dans la stabilité du feuillet β et donc au maintien de ce dimère.

b. Interaction du ligand VEGF avec le récepteur VEGFR-2

Le VEGF se lie au récepteur au niveau des deuxième et troisième boucles immunoglobulines avec un K_d de 75-125pM.⁶⁵ Sous forme dimérique, la fixation du ligand est facilitée par la présence des co-récepteurs qui stabilisent le complexe et la dimérisation du récepteur et de surcroît l'autophosphorylation qui s'en suit.⁶⁷

Les travaux de Shinkai *et al.*⁶⁸ sur les études de mutation du domaine extracellulaire du VEGFR-2 ont permis de définir précisément les fonctions des différentes boucles immunoglobulines : la boucle 1 agit négativement sur la liaison du VEGF, les boucles 2 et 4 permettent de maintenir la haute association ligand-récepteur, la boucle 3 assure une liaison minimale avec le ligand et les boucles 6 et 7 permettent la rétention du ligand sur le récepteur (la boucle 7 servant d'ancrage à la membrane) (figure 15).

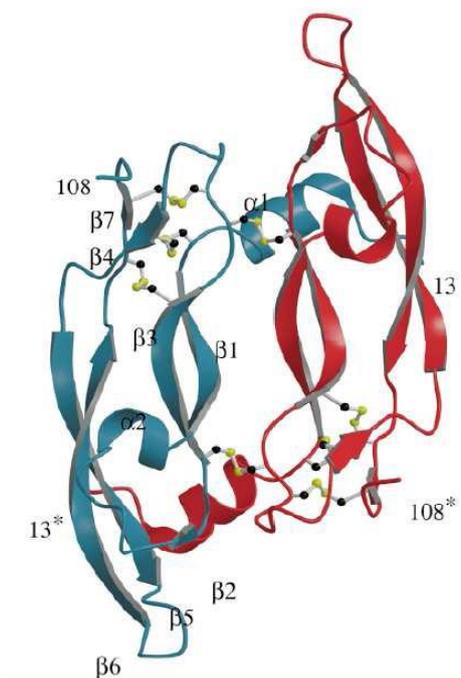


Figure 15 Dimérisation du VEGF pour le site de fixation du récepteur²⁶

⁶⁷ Ruch, C.; Skiniotis, G.; Steinmetz, M. O.; Walz, T.; Ballmer-Hofer, K., *Nature Structural & Molecular Biology* **2007**, *14* (3), 249-250.

⁶⁸ Shinkai, A.; Ito, M.; Anazawa, H.; Yamaguchi, S.; Shitara, K.; Shibuya, M., *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273* (47), 31283-31288.

2. Le domaine transmembranaire

Constitué de 24 acides aminés, ce domaine joue un rôle essentiel dans la formation des dimères à la surface des cellules endothéliales. En effet, des études ont révélé que la dimérisation des récepteurs monomères possédant une orientation spécifique était couplée à la conformation des domaines transmembranaires (DTM).⁵⁷ Stutfeld *et al.* ont ajouté que ces DTM pouvaient bloquer les récepteurs dimères dans une conformation active ou inactive qui ne pouvait être modifiée par la fixation du ligand sur le domaine extracellulaire.

3. Le domaine intracellulaire

La région intracellulaire formée de 566 acides aminés (résidus 790 à 1356) comprend trois parties : le domaine juxtamembranaire, le domaine enzymatique à activité tyrosine kinase et une séquence Ct riche en résidus tyrosine. Une fois activé par phosphorylation grâce à l'ATP (adénosine-5'-triphosphate), le domaine tyrosine kinase conduit à la formation d'un site actif permettant des interactions pour différentes protéines-substrats du domaine intracellulaire.

a. Le domaine juxtamembranaire

Le domaine juxtamembranaire est constitué de la partie immédiatement adjacente à la membrane lipophile dans laquelle le récepteur est ancré. Formé d'une quarantaine d'acides aminés, il a été montré que ce domaine participait également à la régulation de l'activité du VEGFR-2.⁵⁷ Une étude a en effet révélé que lorsqu'il est sous sa forme phosphorylée, il peut jouer un rôle inhibiteur dans l'activation de la kinase en interagissant avec la boucle d'activation. En perturbant cette interaction, la phosphorylation de résidus tyrosine spécifiques favorise la réorientation de la boucle d'activation et induit alors une conformation enzymatiquement active.⁶⁹

b. Le domaine kinase

i. Structure

Le domaine tyrosine kinase du VEGFR-2 est composé de 328 acides aminés (résidus 834 à 1162) avec des séquences hydrophiles et hautement chargées contenant 6 lysines, 5 arginines,

⁶⁹ Solowiej, J.; Bergqvist, S.; McTigue, M. A.; Marrone, T.; Quenzer, T.; Cobbs, M.; Ryan, K.; Kania, R. S.; Diehl, W.; Murray, B. W., *Biochemistry* **2009**, *48* (29), 7019-7031.

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

8 acides glutamiques et 5 acides aspartiques.⁷⁰ Des études cristallographiques ont permis de donner une description détaillée de sa structure, de son mode d'activation et de son mécanisme catalytique.

Le domaine tyrosine kinase du VEGFR-2 possède les caractéristiques d'une structure bilobée avec un lobe Nt et un lobe Ct, et au centre de laquelle se situe le site catalytique. Le lobe Nt (résidus 810 à 920) est formé de 5 feuillets ($\beta 1$ à $\beta 5$) et d'une hélice α nommée hélice $C\alpha$ (figure 16). L'interaction et l'orientation du nucléotide ATP sont assurées par ce lobe. Le lobe Ct (résidus 921 à 1128) est constitué principalement de 2 feuillets β antiparallèles et de 7 hélices α . Ce lobe intervient dans la reconnaissance et la liaison du substrat. Il est décrit dans la littérature que 3 acides aminés définissant un motif K/D/D (Lys868, Asp1028, Asp1046) illustrent les liaisons essentielles au sein du site actif de l'ATP.⁶⁵

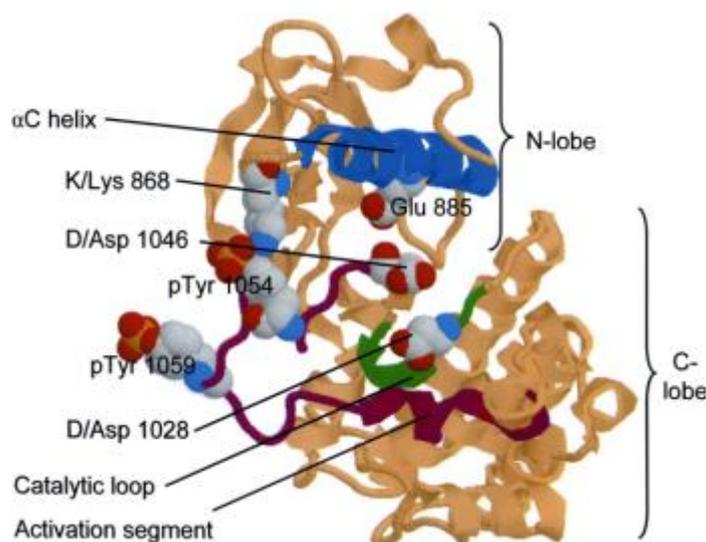


Figure 16 Domaine tyrosine kinase du VEGFR-2⁶⁵

Les lobes Nt et Ct sont également séparés par une région flexible divisée en trois parties : une région riche en glycine (GRGAFG, résidus 841 à 846) au niveau de l'interaction ATP, le site catalytique (HRDLAARN, résidus 1026 à 1033) et la boucle d'activation (résidus 1046 à 1075). Le site catalytique possède un résidu invariant (Asp1028), qui est essentiel pour catalyser la réaction de phosphorylation. Le domaine kinase se positionne au sein d'une séquence de 68 résidus (résidus Asn933 à Leu1000) dans le lobe Ct et il connecte les hélices α (figures 16 et 17).⁷⁰

⁷⁰ McTigue, M. A.; Wickersham, J. A.; Pinko, C.; Showalter, R. E.; Parast, C. V.; Tempczyk-Russell, A.; Gehring, M. R.; Mroczkowski, B.; Kan, C. C.; Villafranca, J. E.; Appelt, K., *Structure* **1999**, 7 (3), 319-330.

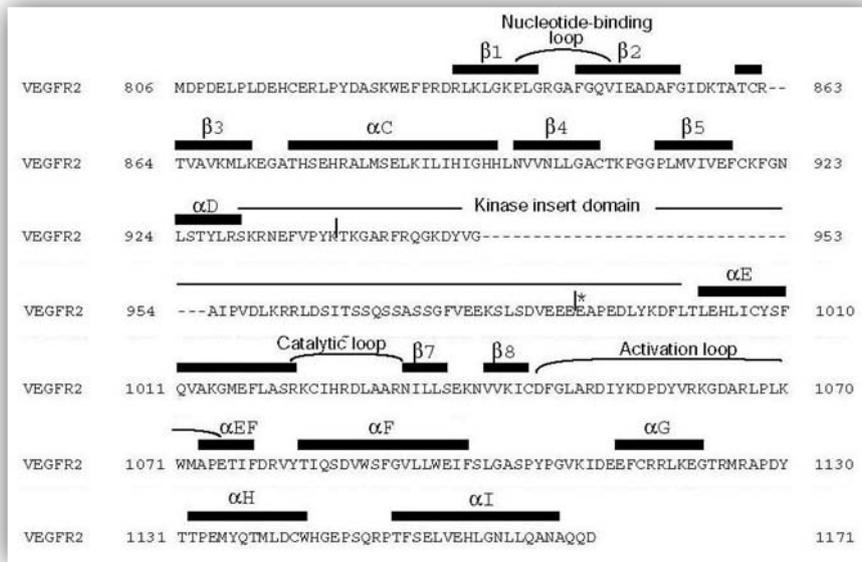


Figure 17 Séquence peptidique du récepteur VEGFR-2 (résidus 806 à 1171)⁷⁰

Il existe deux types de changements conformationnels :

- Le premier changement conformationnel induit une inversion des états inactifs et actifs. L'activation et l'inactivation provoquent des changements dans la position de l'hélice C α dans le lobe Nt ainsi que des changements de conformation de la boucle d'activation dans le lobe Ct.
- Le second changement conformationnel se produit dans l'état activé lorsque les deux lobes sont en mouvement dans une position ouverture/fermeture et que l'enzyme passe par son cycle catalytique : l'ATP et les protéines substrats se lient en conformation ouverte, la catalyse se produit en conformation fermée et la libération de l'ADP (adénosine diphosphate) et des substrats phosphorylés s'effectue durant la progression à l'état ouvert accomplissant le cycle ouverture/fermeture.

ii. Activation

Le site de liaison de l'ATP se situe entre les deux lobes Nt et Ct (figure 18).⁶⁵ A l'état inactif des protéines kinases, la boucle d'activation est positionnée près du site de liaison au substrat. Ce site de liaison possède un résidu tyrosine qui joue un rôle déterminant dans l'activation de la kinase. En effet, à l'état inactif, le groupement hydroxyle de la tyrosine Tyr1059 engage une liaison hydrogène avec l'acide aspartique Asp1028 du site catalytique empêchant le substrat de s'insérer dans ce site.

Chaque lobe Nt et Ct possède un segment polypeptidique qui permet l'orientation active ou inactive du groupement tyrosylé. Dans le lobe Nt, il s'agit de l'hélice C α qui par la rotation de celle-ci active le domaine kinase. A cet état activé, un pont salin est établi entre Glu885 (hélice) et Lys868 (lobe Nt). Pour le lobe Ct, sa conformation diffère suivant l'état actif ou inactif de l'enzyme.

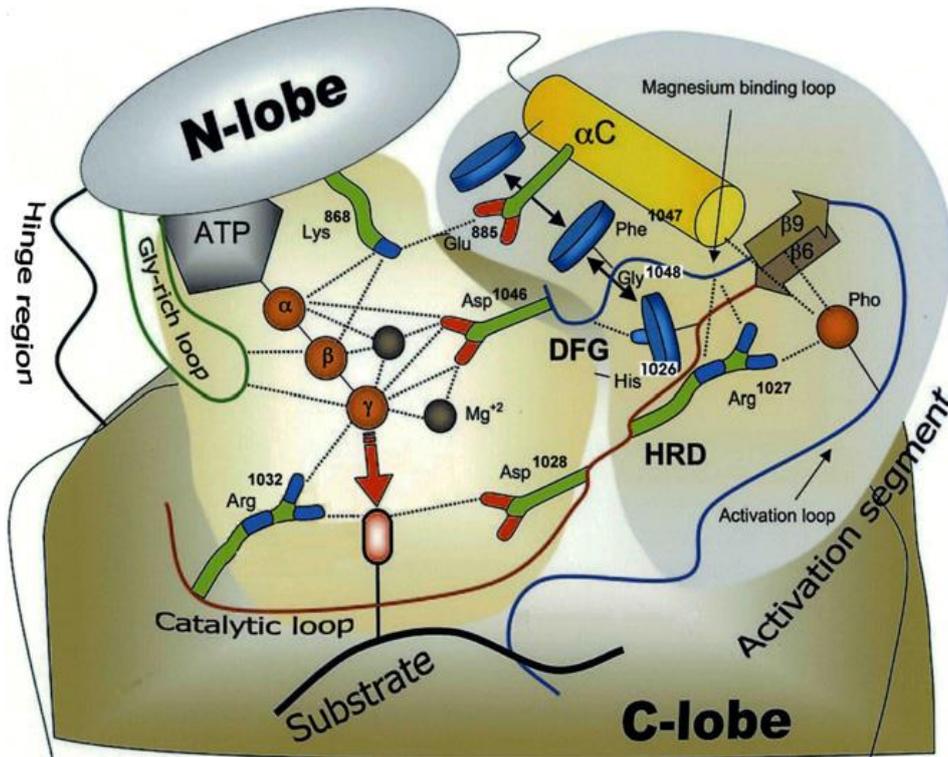


Figure 18 Site de liaison de l'ATP dans le VEGFR-2⁶⁵

Le segment de la boucle d'activation (résidus 1046 à 1075) contient deux résidus tyrosine (Tyr1054 et Tyr1059) qui se sont révélés être les sites très conservés d'autophosphorylation du domaine cytosolique du VEGFR-2.⁶⁵ Malgré sa phosphorylation, la boucle d'activation est désordonnée dans cette région incluant la Tyr1059. D'autres résidus tyrosine sont impliqués : Tyr951 et Tyr956 (domaine kinase) ainsi que Tyr1175 et Tyr1214 (domaine C-terminal).

iii. Interaction avec l'ATP et phosphorylation

L'ATP se lie dans une poche profonde formée entre deux lobes de la protéine kinase. Dans cette région, de nombreuses liaisons et interactions sont possibles.

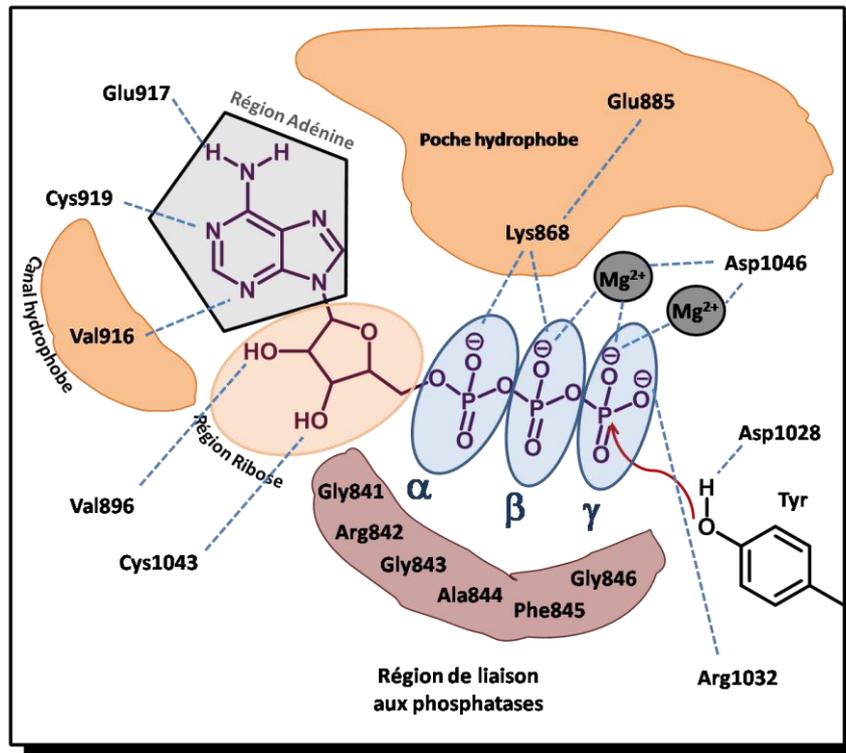


Figure 19 Interaction de l'ATP avec le site actif du VEGFR-2⁶⁶

Parmi ces liaisons et interactions, nous avons (figure 19) :²⁶

- La localisation dans une région hydrophobe du motif bifonctionnel donneur-accepteur de l'adénine permet trois liaisons hydrogène : une liaison entre l'azote N1 de l'adénine et le groupement amide de la Cys919, entre l'azote N3 de l'adénine et le groupement amide de la Val916 et entre le groupement NH₂ en position 6 de l'adénine et le carbonyle de la Glu917.
- Le motif ribose de l'ATP permet, quant à lui, deux liaisons hydrogènes entre ses groupements hydroxyles et deux acides aminés : la Cys1043 et la Val896.
- Une poche hydrophobe (ou poche de sélectivité) existe au niveau du site actif de l'ATP mais n'est pas utilisée par ce dernier.
- Le groupement triphosphate est stabilisé par différentes interactions faisant intervenir une boucle riche en glycines (résidus 841 à 846) appartenant au lobe Nt. Un pont salin est établi entre les Lys868 et Glu885 avec les phosphates α et β de l'ATP. Le résidu Asp1046, appartenant au motif DFG du lobe Ct, interagit avec des ions métalliques Mg²⁺ qui chélatent les phosphates β et γ de l'ATP.

Chapitre I L'angiogenèse : mécanismes et acteurs

La réaction de phosphorylation se déroule au niveau d'une boucle conservée dont la séquence est constituée de huit acides aminés (His1026 à Arg1033).

c. La région C-terminale

La région C-terminale possède un ensemble de site de phosphorylation (résidus tyrosine) qui est propre à chaque récepteur de la famille des VEGFR. La phosphorylation de ces résidus par le récepteur partenaire permet le recrutement de protéines substrats possédant un domaine SH2 (Src Homology 2 domain) ou PTB (PhosphoTyrosine-Binding domain).

Le VEGFR-2 possède six sites d'autophosphorylation au niveau de la partie Ct. Les travaux de Takahashi⁷¹ ont prouvé que les résidus tyrosine Tyr1175 et Tyr1174 sont deux principaux sites de phosphorylation du VEGFR-2.

En 2004, Meyer a démontré que la partie C-terminale joue un rôle important dans l'activation du VEGFR-2. En effet, il a démontré que la perte d'une partie génétique de cette partie C-terminale provoque une diminution de l'autophosphorylation.⁷²

III. Conclusion

Grâce au travail accompli par des chercheurs tels que Folkman, Ferrara et Carmeliet sur l'activité et la structure des facteurs de croissance et de leur récepteur, les thérapies anti-angiogéniques se sont vite imposées dans le développement de traitements anti-cancéreux.

Cependant, malgré les avancées spectaculaires réalisées au cours de ces dernières années, les besoins en nouvelles molécules potentiellement actives demeurent. Aussi, grâce à l'étude des mécanismes clés de l'angiogenèse et de ses acteurs principaux, il a été possible de créer et perfectionner des outils indispensables au développement de nouvelles cibles. En particulier, ces précieuses découvertes ont permis la création et l'enrichissement de nouvelles techniques de modélisation QSAR, permettant notamment de prédire les réponses biologiques des molécules étudiées.

⁷¹ Takahashi, T.; Yamaguchi, S.; Chida, K.; Shibuya, M., *The EMBO Journal* **2001**, 20 (11), 2768-2778.

⁷² Meyer, R. D.; Singh, A.; Majnoun, F.; Latz, C.; Lashkari, K.; Rahimi, N., *Oncogene* **2004**, 23 (32), 5523-5531.

CHAPITRE II INHIBITEURS DU VEGFR-2

I. Inhibiteurs du VEGFR-2

Depuis que Folkman a établi en 1971 la théorie de l'inhibition de l'angiogenèse comme thérapie anti-cancéreuse,¹⁶ de nombreuses études ont vu le jour pour développer des inhibiteurs dirigés contre les facteurs de croissance ou leurs récepteurs.

L'intérêt des thérapies anti-angiogéniques réside dans la spécificité des inhibiteurs qui ciblent non pas la cellule cancéreuse mais son mode d'approvisionnement en oxygène et nutriments, permettant ainsi une application généralisable à tous les cancers. Plus précisément, les molécules anti-angiogéniques s'attaquent aux récepteurs membranaires des cellules endothéliales qui sont suffisamment stables pour ne pas développer de mécanismes de résistance inhérents aux mutations génétiques subies par d'autres types de cellules.⁷³ D'autre part, elles présentent une meilleure tolérance : l'effet thérapeutique est effectivement basé sur la pharmacologie et non sur la toxicité.

Finalement, ces molécules anti-angiogéniques peuvent être combinées avec les médicaments de chimiothérapie conventionnelle, permettant ainsi une amélioration significative de la survie. Elles n'éradiquent pas la tumeur mais contrôlent sa croissance. Ceci explique pourquoi elles sont généralement utilisées comme adjuvant d'une chimiothérapie classique ou en relais pour stabiliser une maladie résiduelle minimale.⁷⁴

1. Différentes stratégies d'inhibition de l'interaction VEGF/VEGFR

Les thérapies anti-angiogéniques ciblent les différents acteurs du mécanisme angiogénique, notamment les cellules endothéliales, les facteurs de croissances et/ou leurs récepteurs (EGF/EGFR, VEGF/VEGFR, ANG/TIE-1 etc.), et les matrices métalloprotéases (MMP).

L'une des voies d'inhibition privilégiée et qui a retenu notre attention pour ce projet est l'inhibition de l'interaction ligand/récepteur du VEGF, considéré comme le facteur angiogénique le plus puissant et le plus spécifique. Les recherches fondamentales sur ce

⁷³ Gisselbrecht, S.; Kahn, A. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie.

⁷⁴ Ma, J.; Waxman, D. J., *Molecular Cancer Therapeutics* **2008**, 7 (12), 3670-3684.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

récepteur et ses voies de signalisations intracellulaires ont donné naissance à différents types d'inhibiteurs (figure 20).⁷⁵

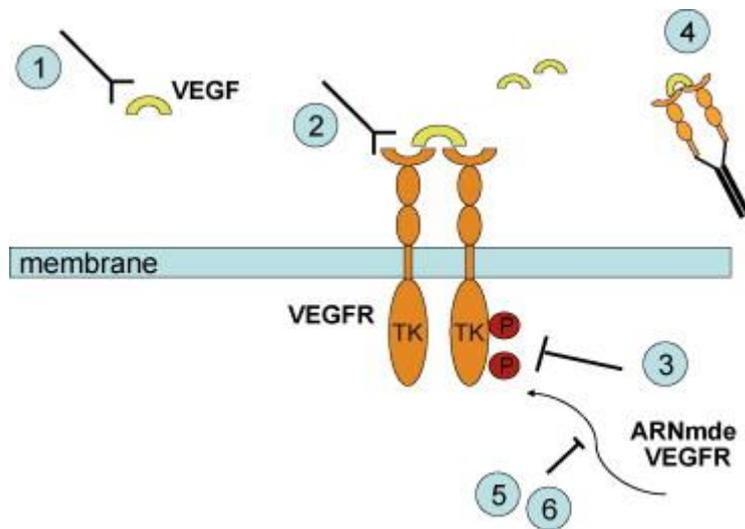


Figure 20 Différentes stratégies d'inhibition de la voie du VEGF : (1) Anticorps monoclonaux anti-VEGF ; (2) Anticorps anti-VEGFR ; (3) Les inhibiteurs de tyrosine kinase du VEGFR ; (4) VEGFR hybride circulant ou VEGF-trap ; (5) ribozyme de synthèse anti-ARNm du VEGFR ;⁷⁶ (6) oligonucléotide antisens anti-ARNm VEGF^{77,1}

- Les anticorps monoclonaux anti-VEGF et anti-VEGFR-1/2 ((1) et (2) figure 20)

Ces molécules sont produites par humanisation d'un anticorps de souris dirigé contre le VEGF ou le récepteur (figure 20). Elles peuvent être conçues soit pour cibler le ligand, à savoir le facteur de croissance lui-même, soit le domaine extracellulaire du récepteur associé (VEGFR).^{78,79} Par cette stratégie, l'interaction ligand-récepteur est donc inhibée, tout comme la signalisation cellulaire qui en découle.

⁷⁵ Watson, S.; Rouge, T. D., *Oncologie* **2012**, 14 (4), 216-225.

⁷⁶ Lièvre, A.; Landi, B.; Mitry, E.; Taïeb, J., *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **2008**, 32 (5, Part 1), 504-520.

⁷⁷ a) Crooke, S. T., *Biochimica et Biophysica Acta* **1999**, 1489 (1), 31-44 ; b) Levine, A. M.; Tulpule, A.; Quinn, D. I.; Gorospe, G.; Smith, D. L.; Hornor, L.; Boswell, W. D.; Espina, B. M.; Groshen, S. G.; Masood, R.; Gill, P. S., *Journal of Clinical Oncology* **2006**, 24 (11), 1712-1719.

⁷⁸ Sullivan, L. A.; Brekken, R. A., *Mabs* **2010**, 2 (2), 165-175.

⁷⁹ Bellet, D.; Dangles-Marie, V. Anticorps humanisés en thérapeutique. Direction générale des relations culturelles scientifiques et techniques. Médecine sciences M/S. <http://EY9TU4HR4B.search.serialssolutions.com/?V=1.0&L=EY9TU4HR4B&S=JCs&C=MSM23SC&T=marc> ; <http://www.erudit.org/revue/ms/2005/v21/n12/012012ar.pdf>.

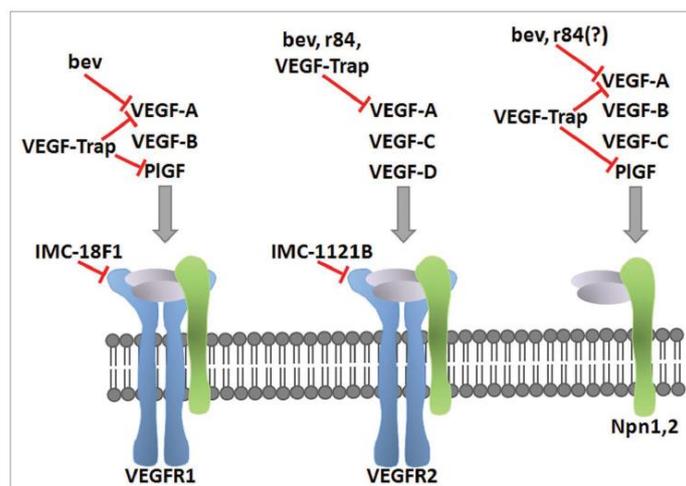


Figure 21 Blocage des voies de signalisation du VEGF par les anticorps ciblant le ligand (Bèvacizumab, r84, et le VEGF-trap), ou ciblant les récepteurs 1 et 2 : IMC-18F1 et IMC 1121B respectivement⁷⁸

Les premiers anticorps monoclonaux à avoir vu le jour sont le Bèvacizumab⁸⁰ (figure 21) et le Ranibizumab (Lucentis® de chez Genentech)⁸¹ qui visent tous les deux spécifiquement le VEGF-A. Plusieurs anticorps ciblant spécifiquement le récepteur VEGFR-2 ont également été développés et évalués. Parmi eux, le Ramucirumab (Cyramza® IMC-1121B des laboratoires Eli Lilly and Company) a reçu très récemment l'autorisation de la FDA dans le cadre du traitement du cancer métastatique du cancer de l'estomac.⁸²

Les inhibiteurs type VEGF-trap ((4) figure 20), comme l'Aflibercept (ZALTRAP® de chez Sanofi⁸³) sont des protéines de fusion ou dites « hybrides », construites à partir du domaine de fixation des récepteurs 1 et 2 du VEGF.⁸⁴ Ces protéines recombinantes ont une affinité accrue pour le VEGF (environ 100 fois plus élevée que celle du Bèvacizumab), leur permettant une liaison puissante au VEGF, ainsi qu'au VEGF-B et au PlGF. L'Aflibercept est le premier et

⁸⁰ Ferrara, N.; Hillan, K. J.; Gerber, H. P.; Novotny, W., *Nature Reviews Drug Discovery* **2004**, 3 (5), 391-400; S.S.Parikh, S.S.; Mehta, H.H.; Desai, B.I.; *International Journal of Pharmacy and Biomedical Sciences* **2012**, 3(4), 155-163.

⁸¹ Lien, S.; Lowman, H. B., *Handbook of Experimental Pharmacology* **2008**, (181), 131-150.

⁸² <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394107.htm> (21 avril 2014).

⁸³ a) Stewart, M. W., *Inflammatory Allergy Drug Targets* **2011**, 10 (6), 497-508 ; b) Stewart, M. W., *British Journal of Ophthalmology* **2012**, 1-2.

⁸⁴ a) Konner, J.; Dupont, J., *Clinical Colorectal Cancer* **2004**, 4 Suppl 2, S81-85 ; b) Holash, J.; Davis, S.; Papadopoulos, N.; Croll, S. D.; Ho, L.; Russell, M.; Boland, P.; Leidich, R.; Hylton, D.; Burova, E.; Ioffe, E.; Huang, T.; Radziejewski, C.; Bailey, K.; Fandl, J. P.; Daly, T.; Wiegand, S. J.; Yancopoulos, G. D.; Rudge, J. S., *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2002**, 99 (17), 11393-11398 ; c) Dowlati, A., *Journal of Clinical Oncology* **2010**, 28 (2), 185-187.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

seul agent permettant d'obtenir une amélioration statistiquement significative de la survie en association d'une chimiothérapie après un traitement par oxaliplatine.⁸⁵

- Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase (ITK) associée aux VEGFR ((3) figure 20)

L'autophosphorylation des récepteurs VEGFR-1/Flt-1, du VEGFR-2/KDR/Flk-1 et même du VEGFR-3/Flt-4 représente une étape clé dans la signalisation cellulaire contribuant à l'angiogénèse. La découverte de petites molécules bloquant cette réaction constitue donc une excellente stratégie de thérapie anti-angiogénique.⁸⁶ Plusieurs ITK ont été développés pour inhiber de façon sélective le VEGFR-2, d'où leur nom d'ITK « monocibles ».⁸⁷ Cependant, la plupart des ITK sont dits « multicibles » en raison d'une activité sur d'autres récepteurs à activité tyrosine kinase tels que l'EGFR, PDGFR, c-kit et FGFR. Par exemple, aujourd'hui trois ITK sont utilisés dans des traitements thérapeutiques contre le cancer du rein métastatique notamment : le Sunitinib (Sutent® des Laboratoires Pfizer),⁸⁸ le Sorafenib (Nexavar® de chez Bayer et Onyx Pharmaceuticals)⁸⁹ et le Pazopanib (Votrient® de chez GSK) (figure 22 et tableau 1).⁹⁰

⁸⁵ Release, ZALTRAP® (Aflibercept) Approved in the EU for Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer http://en.sanofi.com/Images/31840_20130205_ZALTRAP_en.pdf.

⁸⁶ a) Ivy, S. P.; Wick, J. Y.; Kaufman, B. M., *Nature Reviews Clinical Oncology* **2009**, *6* (10), 569-579 ; b) Morabito, A.; De Maio, E.; Di Maio, M.; Normanno, N.; Perrone, F., *Oncologist* **2006**, *11* (7), 753-764 ; c) Gotink, K. J.; Verheul, H. M., *Angiogenesis* **2010**, *13* (1), 1-14.

⁸⁷ LaMontagne, K. R.; Butler, J.; Borowski, V. B.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Blevitt, J. M.; Huang, S.; Li, R.; Connolly, P. J.; Greenberger, L. M., *Angiogenesis* **2009**, *12* (3), 287-296.

⁸⁸ Gan, H. K.; Seruga, B.; Knox, J. J., *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2009**, *18* (6), 821-834 ; Release, **FDA approves Sutent for rare type of pancreatic cancer.** <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm256237.htm>.

⁸⁹ a) Wilhelm, S. M.; Adnane, L.; Newell, P.; Villanueva, A.; Llovet, J. M.; Lynch, M., *Molecular Cancer Therapeutics* **2008**, *7* (10), 3129-3140 ; b) Mao, W. F.; Shao, M. H.; Gao, P. T.; Ma, J.; Li, H. J.; Li, G. L.; Han, B. H.; Yuan, C. G., *Acta Pharmacologica Sinica* **2012**, *33* (10), 1311-1318 ; Approval, F. FDA Approves Nexavar for Patients with Inoperable Liver Cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109030.htm>.

⁹⁰ a) Hamberg, P.; Verweij, J.; Sleijfer, S., *Oncologist* **2010**, *15* (6), 539-547 ; b) Sleijfer, S.; Ray-Coquard, I.; Papai, Z.; Le Cesne, A.; Scurr, M.; Schöffski, P.; Collin, F.; Pandite, L.; Marreaud, S.; De Brauwier, A.; van Glabbeke, M.; Verweij, J.; Blay, J.-Y., *Journal of Clinical Oncology* **2009**, *27* (19), 3126-3132.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

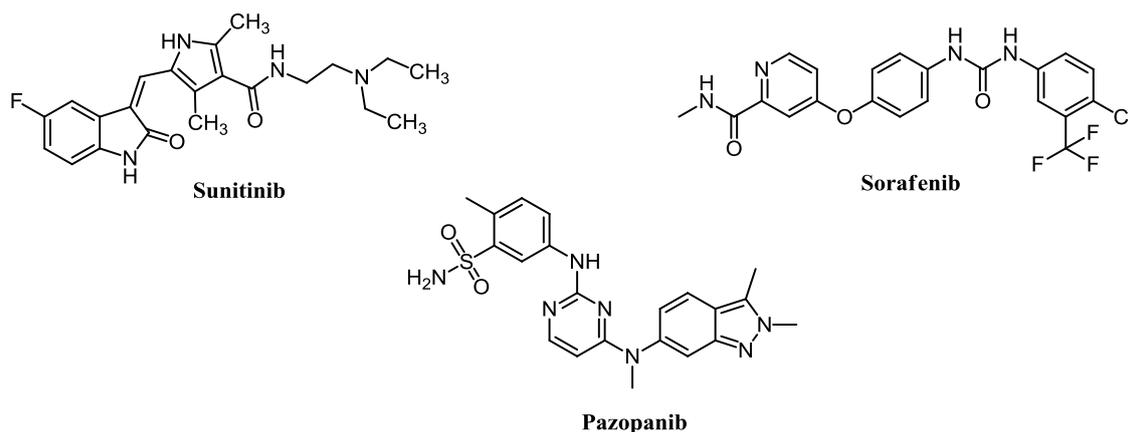


Figure 22 Quelques exemples d'inhibiteurs commerciaux du VEGFR-2

Tableau 1 Principaux anti-angiogéniques ayant l'AMM⁷⁵

DCI	Mode d'action/ Cibles principales	Indications reconnues en France	Principaux effets indésirables	Phases III en cours
Bevacizumab (Avastin [®])	Ac monoclonal VEGF	CCR CRC CBNPC Cancer du sein Cancer de l'ovaire	HTA Glomérulopathies Hémorragies	GBM TNE Cancer du col utérin
Sunitinib (Sutent [®])	ITK VEGFR-1, -2, -3 PDGFR- β RET	CRC GIST TNE CHC	Diarrhée Nausées Anorexie Asthénie Hématotoxicité	CBNPC Cancer de prostate CRC
Sorafénib (Nexavar [®])	ITK VEGFR-2, -3 PDGFR Raf-1	CHC CRC	Diarrhée Syndrome mains-pieds Asthénie	Cancer du sein Cancer de la thyroïde
Pazopanib (Votrient [®])	ITK VEGFR-1, -3 PDGFR- α , - β c-kit	CRC	HTA Diarrhée Asthénie	Cancer du sein Cancer de l'ovaire

DCI : dénomination commune internationale ; Ac : anticorps ; ITK : inhibiteur de tyrosine-kinase ; CCR : cancer colorectal ; CRC : cancer du rein à cellules claires ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; GBM : glioblastome ; GIST : tumeur stromale gastro-intestinale ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; TNE : tumeur neuroendocrine ; HTA : hypertension artérielle.

D'autres ITK multicibles ont également fait leur preuve lors des essais cliniques, malgré une certaine récurrence d'effets indésirables. Parmi eux, l'Axitinib (Inlyta[®], Pfizer) est le seul à avoir reçu l'autorisation de la FDA (2012) dans le traitement du cancer du rein métastatique. Le Cediranib (Recentin[®], Astrazeneca) et le Tivozanib (AV-951, Aveo Pharmaceuticals) entre autres sont encore en phase d'essais cliniques pour différentes lignées cancéreuses (figure 23 et tableau 2).

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Tableau 2 Principaux ITK en cours d'essais cliniques⁷⁵

Tableau 2. Principaux antiangiogéniques de type ITK en cours d'investigation				
DCI	Principales cibles	Effets indésirables fréquents	Phases III en cours	Phases I/II en cours
Axitinib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR c-kit	HTA Troubles digestifs Asthénie Perte de poids	CRC Cancer du pancréas	CCR CBNPC Cancer du sein Cancer de prostate
Cediranib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR-β c-kit FGFR	HTA Asthénie Diarrhée Douleurs abdo	CCR CRC CBNPC Cancer de l'ovaire GBM	Cancer du sein Cancer de prostate
Tivozanib	VEGFR-1, -2, -3	HTA Asthénie	CRC	Cancer du sein CCR CBNPC
Dovitinib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR c-kit FGFR	Asthénie Diarrhée Nausées	CRC	CHC GIST Cancer du sein Cancer de vessie
Lenvatinib	VEGFR-2, -3 PDGFR FGFR	Asthénie Cytolyse hépatique	Cancer de la thyroïde	CBNPC GBM Mélanome
BIBF 1120	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR FGFR	Asthénie Alopécie Diarrhée Nausées	Cancer de l'ovaire CBNPC	CCR CBPC Cancer de prostate GBM Cancer de l'endomètre
Brivanib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR FGFR	Asthénie Diarrhée Dysthyroïdie	CCR CHC	Cancer du col utérin Cancer de l'endomètre CBNPC Cancer du pancréas CRC
Vatalanib	VEGFR-1, -2, -3 PDGFR c-kit	Asthénie Thrombophlébites HTA	CCR	Cancer du sein Cancer du pancréas CBNPC TNE Cancer du col utérin Cancer de l'endomètre
Vandetanib	VEGFR-2, -3 EGFR RET	Nausées Rash cutané Allongement QTc Diarrhée	CBNPC	Cancer de la thyroïde CBNPC Cancer de prostate Cancer de l'ovaire Cancer du sein CCR

DCI : dénomination commune internationale ; CCR : cancer colorectal ; CRC : cancer du rein à cellules claires ; CBPC : cancer bronchique à petites cellules ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; GBM : glioblastome ; TNE : tumeur neuro-endocrine ; GIST : tumeur stromale gastro-intestinale ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; HTA : hypertension artérielle.

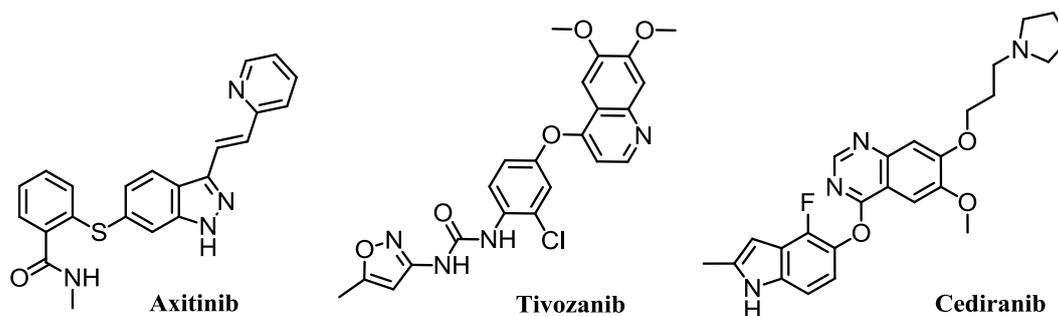


Figure 23 Autres exemples d'inhibiteurs du VEGFR-2 en cours d'essais cliniques

2. Les différentes classes d'inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2

Rappelons que les tyrosines kinases sont des protéines définies par leur capacité à catalyser le transfert du groupement phosphate terminal de l'ATP sur un résidu tyrosine du substrat selon la réaction suivante (figure 24) :

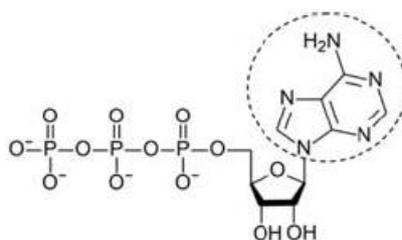


Figure 24 Structure moléculaire de l'Adénosine Triphosphate ATP

Ces protéines possèdent toutes une boucle d'activation conservée qui a un rôle important dans la régulation de l'activité kinase et qui est marquée par les motifs DFG et APE (respectivement les triades de résidus Aspartate-Phénylalanine-Glycine et Alanine-Proline-Glutamate).¹⁴

Les avancées dans la connaissance de la structure du récepteur, à savoir la compréhension des modes de liaisons de ces molécules avec le site catalytique et l'identification des différents motifs qui le constituent ont permis le développement d'inhibiteurs classés selon leur mode de liaison.

a. Inhibiteurs de classe I

Les inhibiteurs de classe I correspondent à la première génération de composés qui ciblent exclusivement le site de phosphorylation de l'ATP. Effectivement, la majorité de ces ITK ont été conçus pour mimer l'ATP. Généralement, ils consistent en un hétérocycle aromatique qui occupe la position de la purine, servant de squelette de base pour les chaînes latérales qui vont occuper les poches hydrophobes adjacentes (figures 25 et 27).¹⁴

Le Sunitinib ($CI_{50} = 9\text{nM}$, Pfizer), Cediranib ($CI_{50} = 4\text{nM}$, Astrazeneca) ou même le Vandetanib ($CI_{50} = 40\text{nM}$, Astrazeneca) sont des exemples classiques des inhibiteurs de type I. Ces composés interagissent avec le site catalytique de l'ATP via 3 liaisons hydrogènes

formées avec les résidus Cys919 et Glu-917. L'ATP étant relativement conservé, les ITK développés pour cibler ce site vont donc également montrer des affinités pour plusieurs autres récepteurs impliqués dans l'angiogénèse, et ce à des degrés différents, limitant ainsi la sélectivité.⁹¹

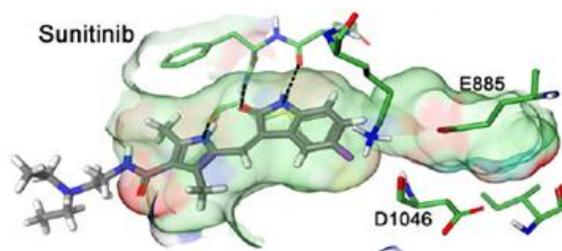


Figure 25 Mode d'interaction des inhibiteurs de classe I compétitifs avec le site catalytique de l'ATP^{14,70}

b. Inhibiteurs de classe II

Les inhibiteurs de type II sont caractérisés par leur capacité d'interaction avec la forme inactive de la kinase. En plus d'être compétitifs de l'ATP, ces inhibiteurs occupent une nouvelle poche hydrophobe adjacente du site catalytique, créée par la conformation « DFG-out » de la boucle d'activation. Cette nouvelle poche n'est accessible que dans la conformation inactive de la tyrosine kinase et elle est souvent définie comme la poche allostérique.⁹²

L'avantage que présentent ces ITK de type II est la présence des aminoacides entourant la poche allostérique qui, contrairement à l'ATP hautement conservé, varie considérablement d'une kinase à l'autre. Ceci offre ainsi un excellent critère de sélectivité utile dans la recherche des ITK sélectifs d'un récepteur. Par exemple, certains de ces inhibiteurs possèdent un motif benzamido ou urée fournissant des groupements NH et carbonyles qui peuvent être engagés dans des liaisons hydrogènes avec les résidus du motif DFG.⁹¹ Parmi ce type d'inhibiteurs, on retrouve le Sorafenib et le Tivozanib (figures 26 et 27).

⁹¹ Huang, L.; Huang, Z.; Bai, Z.; Xie, R.; Sun, L.; Lin, K., *Future Medicinal Chemistry* **2012**, 4 (14), 1839-1852.

⁹² Xu, D.; Wang, T. L.; Sun, L. P.; You, Q. D., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2011**, 11 (1), 18-31.

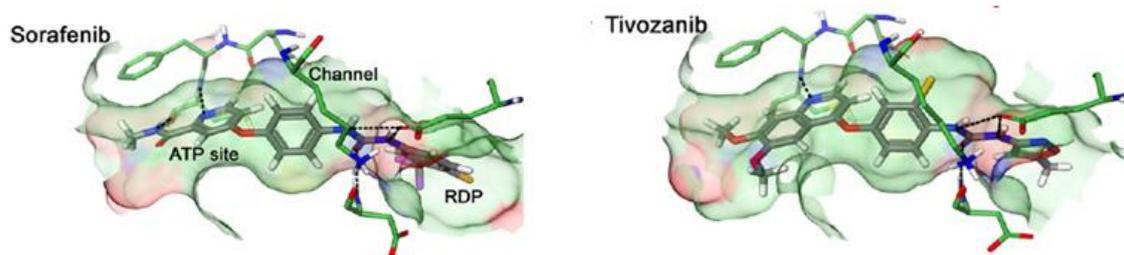


Figure 26 Mode d'interaction des inhibiteurs de classe II avec le site catalytique du VEGFR-2/KDR⁷⁰

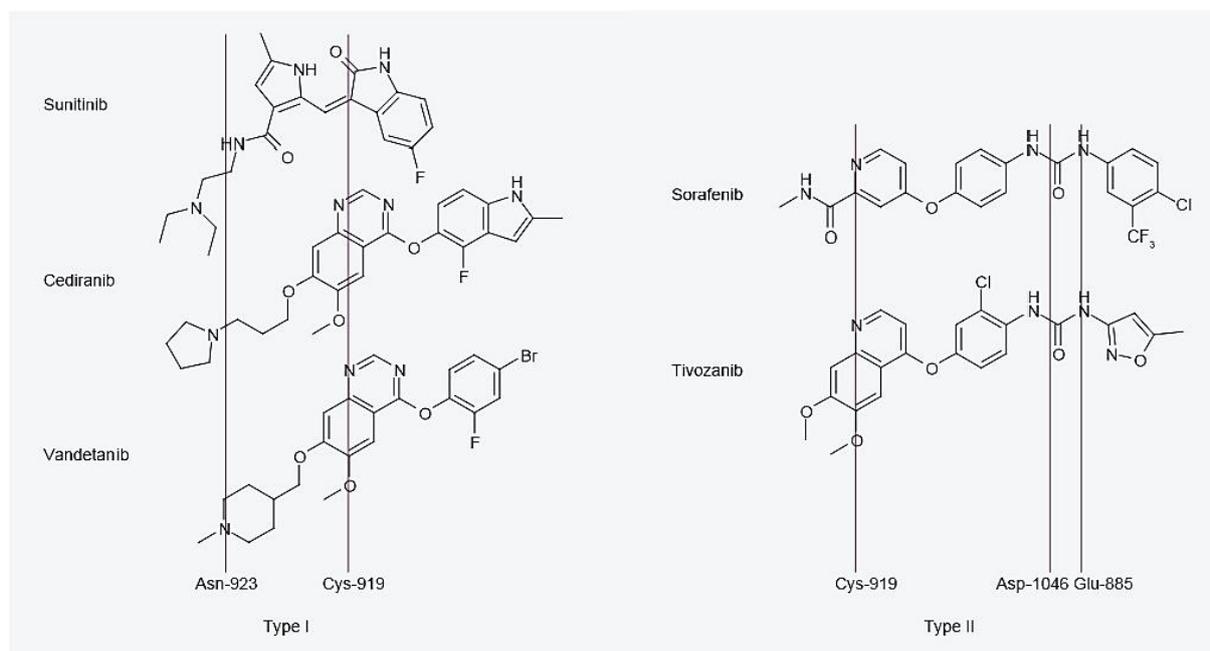


Figure 27 Comparaison des inhibiteurs de classe I et II⁹¹

c. Inhibiteurs de classe III, dits « covalents »

Alors que les ITK de classe I et II sont directement ou indirectement compétitifs de l'ATP, les inhibiteurs de classe III, dits « covalents », sont développés pour lier de manière irréversible certains résidus cystéines situés variablement sur le domaine kinase.⁹³ Le soufre, élément riche en électrons donc nucléophile, présent dans ces résidus, peut former une liaison covalente avec des molécules porteuses de groupements électrophiles via une addition de Michael. Dans ce cas, l'inhibiteur bloque irréversiblement la liaison de l'ATP sur la kinase qui devient par conséquent inactive. La recherche de ce type d'inhibiteurs implique une connaissance précise de la structure du récepteur pour permettre l'identification du résidu

⁹³ Klüter, S.; Simard, J. R.; Rode, H. B.; Grütter, C.; Pawar, V.; Raaijmakers, H. C.; Barf, T. A.; Rabiller, M.; van Otterlo, W. A.; Rauh, D., *Chembiochem* **2010**, *11* (18), 2557-2566.

cystéine cible adéquat. Wissner *et al.* ont développé une série de dérivés à potentiel inhibiteur irréversible des récepteurs EGFR et VEGFR-2 (figures 28 et 29 ci-après).⁹⁴ A ce jour, seuls des inhibiteurs visant l'EGFR ont atteint les phases d'essais cliniques.⁹⁵

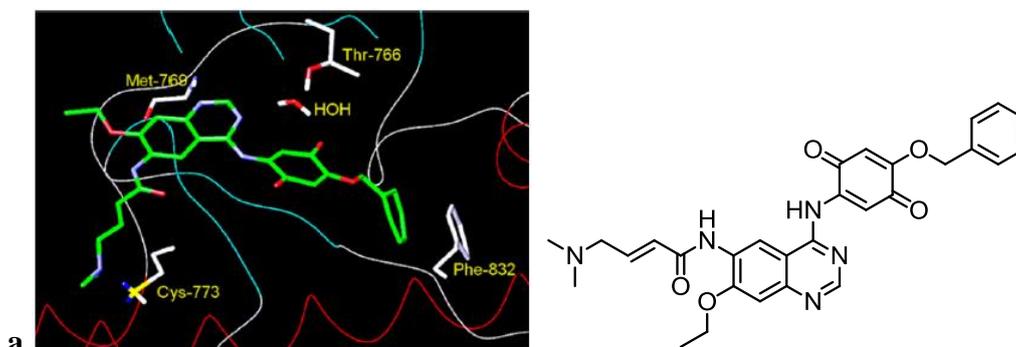


Figure 28 Mode de liaison avec le résidu cystéine proposé⁹⁴

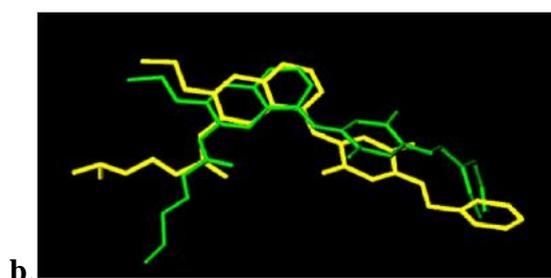


Figure 29 Superposition de l'inhibiteur lié au récepteur EGFR (vert) et VEGFR-2 (jaune)⁹⁴

3. Principaux pharmacophores utilisés dans la conception et la synthèse d'inhibiteurs potentiels de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2

Depuis plus d'une décennie, un certain nombre d'équipes ont travaillé sur le développement de nouveaux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2. La plupart de ces nouveaux composés présentent des similarités structurales avec des inhibiteurs déjà validés par les autorités.

Tous possèdent un noyau hétérocyclique aromatique mimant la purine de l'ATP, et sur lequel ont été greffées des chaînes latérales ciblant les résidus du site actif. La nature de cet hétérocycle peut servir à classer les ITK étudiés (tableau 3) :

⁹⁴ Wissner, A.; Fraser, H. L.; Ingalls, C. L.; Dushin, R. G.; Floyd, M. B.; Cheung, K.; Nittoli, T.; Ravi, M. R.; Tan, X.; Loganzo, F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15 (11), 3635-3648.

⁹⁵ Carmi, C.; Mor, M.; Petronini, P. G.; Alfieri, R. R., *Biochemical Pharmacology* **2012**, 84 (11), 1388-1399.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Tableau 3 Classes d'inhibiteurs du VEGFR-2

Classe	Molécule représentative	Inhibition (CI ₅₀ nM)		Principale cible de lignée cancéreuse
		VEGFR-2	VEGF-HUVEC	
Quinazolines et quinoléines	Vandetanib	40	60	Cancer du poumon
Phtalazines et anthralinamides	Vatalanib	37	17	Carcinome colorectal métastatique
2-Oxindoles	Sunitinib	38	40	Tumeur stromale gastrointestinale et cancer du rein avancé
Pyrimidines	Pazopanib	30	21	Cancer du rein avancé
Pyridines	Sorafenib	90	60	Cancer du rein avancé
Autres	Axinitib	0,25	60	Cancer du pancréas

Parmi ces pharmacophores, les quinazolines, leurs analogues et leurs dérivés, tels que le Vandetanib, ont fait l'objet de nombreuses études sur le design et la conception de composés compétitifs de l'ATP. Par exemple, Gangjee *et al.* ont exploré le potentiel de phényl-9H-pyrimido[4,5-*b*]indole-2,4-diamines,⁹⁶ et de pyrrolo-pyrimidines.⁹⁷ Les résultats ont révélé une double inhibition de l'ordre de 20 micromolaires sur le VEGFR-2 et le PDGFR-β. Hirose *et al.* ont publié en 2012 une série d'articles évaluant le potentiel de thiazolo[5,4-*d*]pyrimidines et de thiazolo[5,4-*b*]pyridines,⁹⁸ mettant en évidence l'influence de certains

⁹⁶ Gangjee, A.; Zaware, N.; Raghavan, S.; Disch, B. C.; Thorpe, J. E.; Bastian, A.; Ihnat, M. A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21* (7), 1857-1864.

⁹⁷ a) Gangjee, A.; Kurup, S.; Ihnat, M. A.; Thorpe, J. E.; Shenoy, S. S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (10), 3575-3587 ; b) Gangjee, A.; Zhao, Y.; Raghavan, S.; Ihnat, M. A.; Disch, B. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (14), 5261-5273 ; c) Gangjee, A.; Namjoshi, O. A.; Keller, S. N.; Smith, C. D., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19* (14), 4355-4365 ; d) Gangjee, A.; Kurup, S.; Ihnat, M. A.; Thorpe, J. E.; Disch, B., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (2), 910-914 ; e) Gangjee, A.; Zaware, N.; Raghavan, S.; Yang, J.; Thorpe, J. E.; Ihnat, M. A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (7), 2444-2454 ; f) Gangjee, A.; Namjoshi, O. A.; Yu, J.; Ihnat, M. A.; Thorpe, J. E.; g) Bailey-Downs, L. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21* (5), 1312-1323.

⁹⁸ a) Hirose, M.; Okaniwa, M.; Miyazaki, T.; Imada, T.; Ohashi, T.; Tanaka, Y.; Arita, T.; Yabuki, M.; Kawamoto, T.; Tsutsumi, S.; Sumita, A.; Takagi, T.; Sang, B. C.; Yano, J.; Aertgeerts, K.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (18), 5600-5615 ; b) Okaniwa, M.; Hirose, M.; Imada, T.; Ohashi, T.; Hayashi, Y.; Miyazaki, T.; Arita, T.; Yabuki, M.; Kakoi, K.; Kato, J.; Takagi, T.; Kawamoto, T.; Yao, S.; Sumita, A.; Tsutsumi, S.; Tottori, T.; Oki, H.; Sang, B. C.; Yano, J.; Aertgeerts, K.;

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

groupements sur les propriétés physico-chimiques et donc le profil pharmacocinétique des composés cibles. Dans l'objectif d'optimiser le potentiel inhibiteur multi-kinase de leurs cibles, plusieurs équipes ont combiné des dérivés pyrimidines avec d'autres pharmacophores tels que les urées. Par exemple, Oguro *et al.* ont développé une série de dérivés de pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine ciblant une double inhibition sur le VEGFR-2⁹⁹ et le FGFR,¹⁰⁰ ou avec le PDGFR- β ¹⁰¹ avec des activités de l'ordre du nanomolaire pour leurs principaux composés cibles (figure 30).

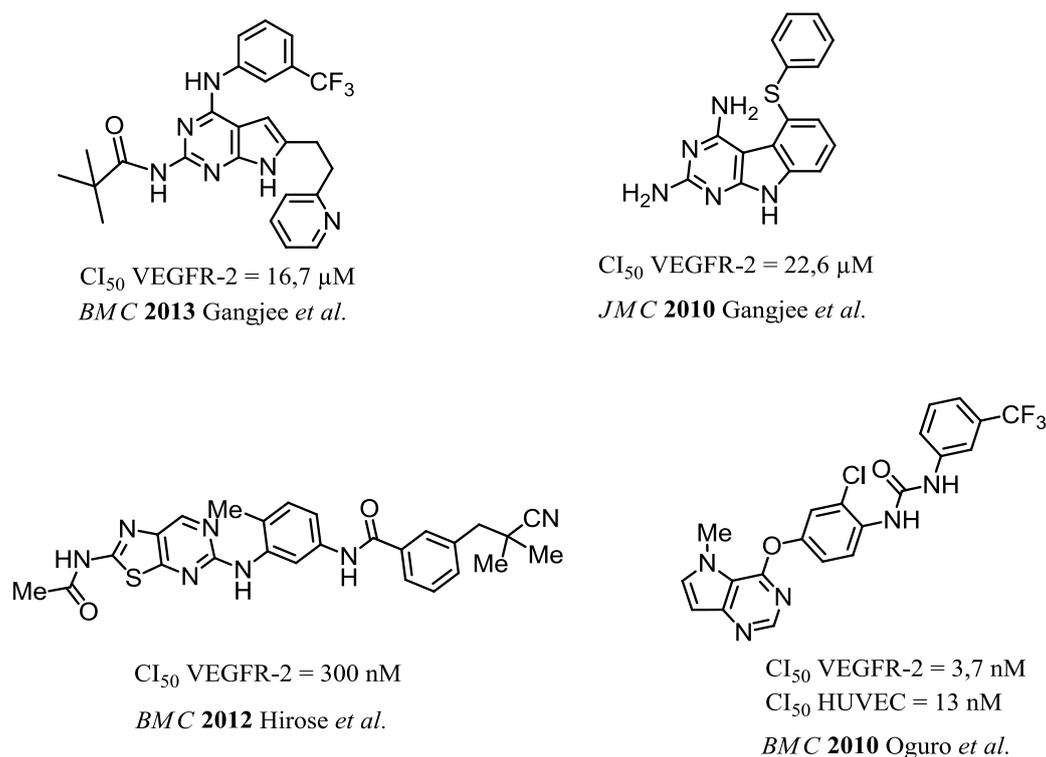


Figure 30 Quelques exemples de composés synthétisés et évalués pour leur potentiel inhibiteur du VEGFR-2

Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55 (7), 3452-3478 ; c) Okaniwa, M.; Imada, T.; Ohashi, T.; Miyazaki, T.; Arita, T.; Yabuki, M.; Sumita, A.; Tsutsumi, S.; Higashikawa, K.; Takagi, T.; Kawamoto, T.; Inui, Y.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, 20 (15), 4680-4692.

⁹⁹ Oguro, Y.; Miyamoto, N.; Okada, K.; Takagi, T.; Iwata, H.; Awazu, Y.; Miki, H.; Hori, A.; Kamiyama, K.; Imamura, S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18 (20), 7260-7273.

¹⁰⁰ Oguro, Y.; Miyamoto, N.; Takagi, T.; Okada, K.; Awazu, Y.; Miki, H.; Hori, A.; Kamiyama, K.; Imamura, S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18 (20), 7150-7163.

¹⁰¹ Awazu, Y.; Mizutani, A.; Nagase, Y.; Iwata, H.; Oguro, Y.; Miki, H.; Imamura, S.; Hori, A., *Cancer Science* **2012**, 103 (5), 939-944.

Les analogues de quinazolines et leurs dérivés constituent donc d'excellents pharmacophores pour la conception d'inhibiteurs du VEGFR-2. En combinant ces molécules avec d'autres unités telles que les urées ou les acétamides, il est possible d'améliorer leur sélectivité ou au contraire de les rendre également actifs sur d'autres kinases.

II. Travaux antérieurs du laboratoire : les thiényrimidinones et autres inhibiteurs potentiels

Dans le cadre de la thèse d'Enrico Perspicace (présentée le 5 octobre 2010), une collaboration entre notre laboratoire et différentes équipes italiennes et françaises a permis le développement de nouveaux dérivés de thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones et thiéno[1,2,3]triazines ciblant l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2.

La conception de ces composés a été motivée par une approche multi-disciplinaire : synthèse organique, « SB 3D-QSAR (Structure-Based three Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship) molecular modeling », et évaluations biologiques enzymatiques et *in vitro*.

Cette deuxième partie de chapitre est consacrée à la présentation des résultats obtenus lors de cette première étude.

1. La 3D-QSAR : outil de modélisation et prédiction d'activité biologique

Au cours de la dernière décennie, les recherches portant sur le design et la synthèse d'inhibiteurs potentiels du VEGFR-2 ont fourni de nombreuses informations structurales sur les modes de liaison de ces composés avec le récepteur. Certains d'entre eux ont même été co-cristallisés avec le site de liaison de l'ATP du récepteur KDR.^{70,102} Grâce à cette librairie de données, l'équipe du Pr. Ragno a pu développer un modèle SB-3D-QSAR prédictif,¹⁰³ auquel a été soumise une première série de composés qui seront présentés dans le paragraphe suivant.

La stratégie de développement d'un QSAR s'articule généralement autour de cinq points (figure 30) :

¹⁰² Okaniwa, M.; Hirose, M.; Imada, T.; Ohashi, T.; Hayashi, Y.; Miyazaki, T.; Arita, T.; Yabuki, M.; Kakoi, K.; Kato, J.; Takagi, T.; Kawamoto, T.; Yao, S.; Sumita, A.; Tsutsumi, S.; Tottori, T.; Oki, H.; Sang, B.-C.; Yano, J.; Aertgeerts, K.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55 (7), 3452-3478.

¹⁰³ Ballante, F.; Ragno, R., *Journal of Chemical Information and Modeling* **2012**, 52 (6), 1674-1685.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

- Constituer une base de données structures-propriétés.

Sélection des 19 complexes ligands/substrats, à savoir inhibiteurs/VEGFR-2, disponibles dans la PDB (Protein Data Bank).

- Diviser ce jeu de données en un jeu de « travail » et un jeu test.

Ces inhibiteurs ont été alignés dans leur conformation active constituant ainsi un set de travail (figure 31).

- Construire le modèle à partir du jeu de « travail » avec un ou plusieurs outils statistiques. Caractériser ce modèle par les indices de validation interne et vérifier sa robustesse.

Plusieurs modèles ont été construits grâce au calcul des interactions moléculaires au moyen du programme AUTOGRID. L'utilisation de l'algorithme PLS (régression des moindres carrés) du logiciel R-CRAN a permis ensuite d'obtenir des modèles robustes.

- Valider le modèle avec le jeu test et calculer l'indice de corrélation externe.

La validation croisée a permis de vérifier que les résultats étaient prédictifs pour des composés qui n'étaient pas dans le set de travail. Le Pr. Ragno a utilisé la validation LOO (Leave One Out) et deux validations de type LSO (Leave Some Out).

- Explorer et exploiter les modèles validés pour comprendre les mécanismes mis en jeu et faire des prévisions sur des inhibiteurs au mode de liaison inconnu.

Le programme AUTODOCK a permis de réaliser un alignement « structure-based » par cross-docking à partir du jeu de travail. Un set de test, composés de 260 composés décrits dans la littérature pour leur activité anti-VEGFR-2/KDR, a été ensuite soumis au modèle pour en déterminer la validité.

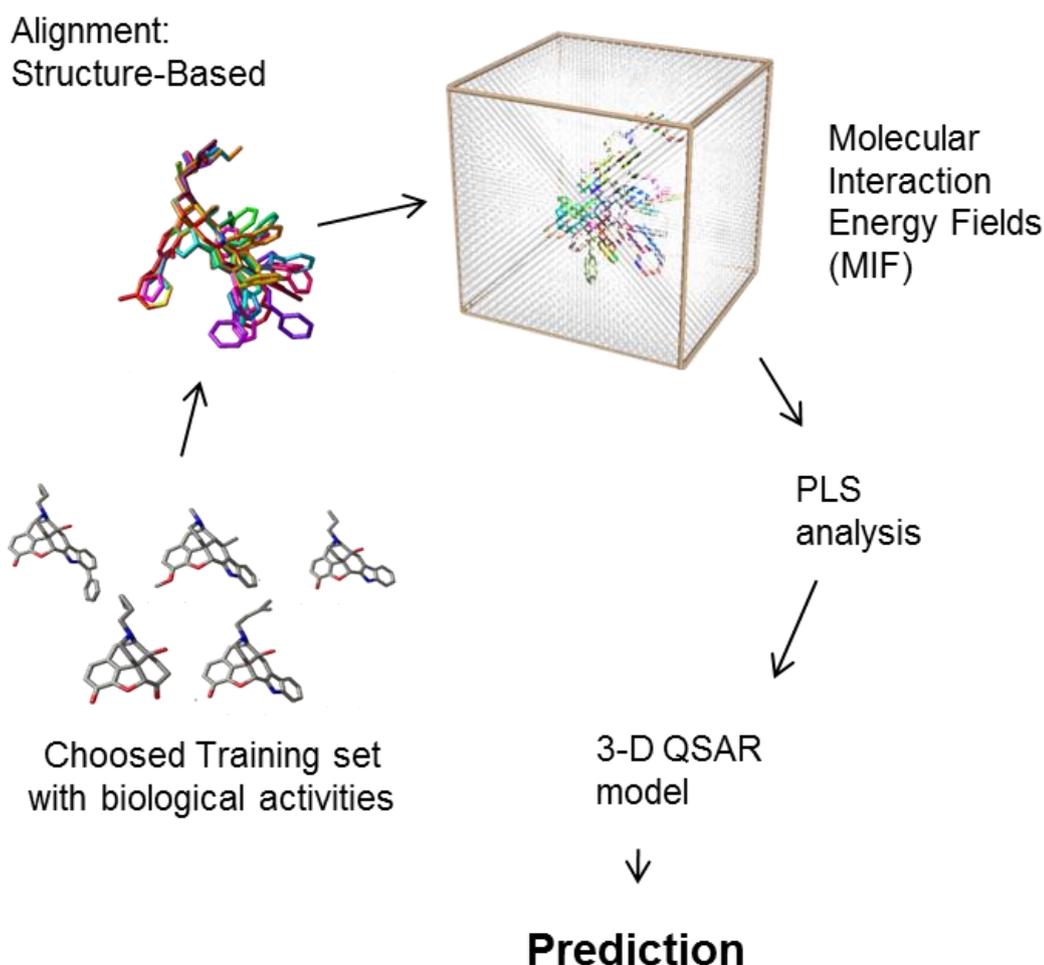


Figure 31 Alignement des protéines VEGFR-2 et "extraction" des inhibiteurs afin de pouvoir déterminer les sites d'interactions communs à toutes ces molécules¹⁰⁴

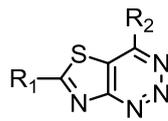
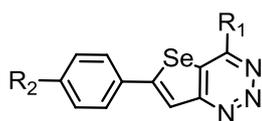
2. Structures synthétisées et évaluées : dérivés de triazines et pyrimidines

Spécialisé dans la préparation de composés hétérocycliques à activité biologique potentielle, notre laboratoire a mis au point une méthodologie de synthèse de nouveaux squelettes sélénolo- et thiazolo-triazines (figure 32).^{5,6,26,105}

¹⁰⁴ Ballante, F., Corso di Laurea in farmacia, QSAR and 3-D QSAR: principles and applications. Università della Sapienza, Roma.

¹⁰⁵ a) Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2008**, *64* (39), 9309-9314 ; b) Perspicace, E.; Thomae, D.; Hamm, G.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Synthesis* **2009**, (20), 3472-3476.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2



- | | | | |
|-----------|---|-----------|--|
| 1 | R ₁ , R ₂ = Cl-, H- | 13 | R ₁ , R ₂ = S-Me-, Cl- |
| 2 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, H- | 14 | R ₁ , R ₂ = NH-Ph-, Cl- |
| 3 | R ₁ , R ₂ = 4-Morpholinyl-, H- | 15 | R ₁ , R ₂ = NH-Ph-, 4-Morpholinyl- |
| 4 | R ₁ , R ₂ = Cl-, Cl- | 17 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, Cl- |
| 5 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, Cl- | 18 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, 1-Pyrrolidinyl- |
| 6 | R ₁ , R ₂ = 4-Morpholinyl-, Cl- | 19 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, 4-Morpholinyl- |
| 7 | R ₁ , R ₂ = Cl-, CH ₃ - | 20 | R ₁ , R ₂ = 4-Morpholinyl-, Cl- |
| 8 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, CH ₃ - | 21 | R ₁ , R ₂ = 4-Morpholinyl-, 1-Pyrrolidinyl- |
| 9 | R ₁ , R ₂ = 4-Morpholinyl-, CH ₃ - | | |
| 10 | R ₁ , R ₂ = Cl-, OCH ₃ - | | |
| 11 | R ₁ , R ₂ = 1-Pyrrolidinyl-, OCH ₃ - | | |
| 12 | R ₁ , R ₂ = 4-Morpholinyl-, OCH ₃ - | | |

Figure 32 Structures des sélénolo- et thiazolotriazines

Comme ces molécules présentaient des similarités avec des inhibiteurs du VEGFR-2/KDR connus, elles ont été évaluées biologiquement et parallèlement soumises au modèle 3D-QSAR.¹⁸ Les résultats ont révélé en particulier quatre composés, **4**, **7**, **9** et **13** possédant un pourcentage d'inhibition à 200µM >73% et des CI₅₀ mesurées entre 4 et 45µM, validant ainsi les prédictions du modèle 3D-QSAR (tableau 4).

Tableau 4 Evaluation biologique des composés **4**, **7**, **9** et **13** en comparaison avec les prédictions issues du modèle 3D-QSAR.

#	%inhibition VEGFR-2 à 200µM	CI ₅₀ exp. (µM)	pCI ₅₀ exp	prédiction pCI ₅₀
4	94,6±6,6	4,1±0,2	5,4	6,0
7	88,0±6,1	16,7±1,0	4,8	6,0
9	72,5±3,6	26,2±1,5	4,6	7,1
13	93,5±7,5	45,2±2,7	4,3	5,9

Une étude plus approfondie du mode de liaison et de la conformation de ces 4 molécules, a montré ensuite que ces composés se liaient globalement dans la même région du site actif défini par les résidus Val27, Ala45, Lys47, Val93, Val95, Leu164 et Phe176 (figure 33, A). Alors que les 3 meilleurs composés, **4**, **7** et **13** ont leur noyau triazine orienté dans le même sens, seul le composé le moins actif, **9** a son noyau triazine retourné à 180°. Enfin,

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

l'intégration du composé le plus actif, **4**, dans les cartes d'interaction 3D-QSAR a montré que l'introduction d'un groupe stérique supplémentaire permettrait d'améliorer l'activité inhibitrice du VEGFR-2 : en effet, les zones en vert sur la carte B de la figure 33 indiquent la localisation des interactions potentielles de type stériques qui favorisent l'activité tandis que les zones en jaune la diminuent.

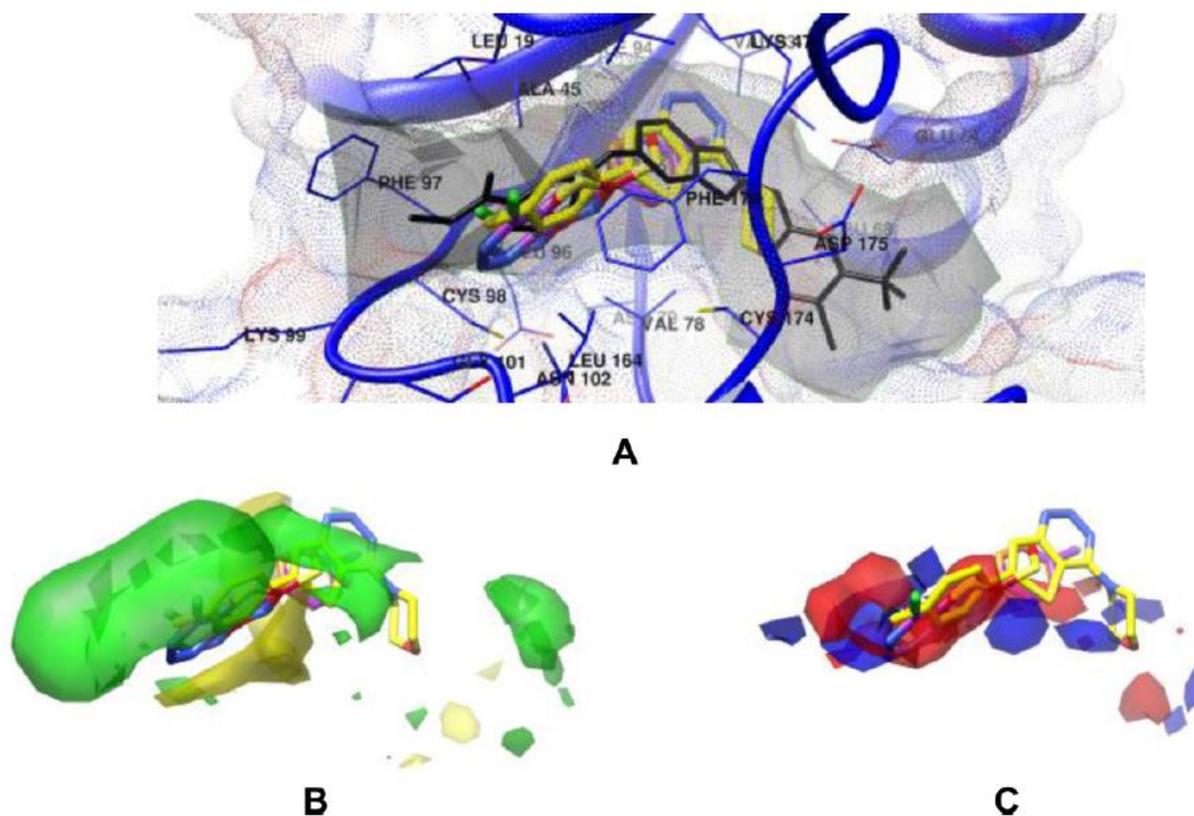


Figure 33 A : Modes de liaison des composés **4** (orange), **7** (violet), **9** (jaune) et **13** (rouge) dans le site de fixation de l'ATP dans la conformation active du VEGFR-2 (ID PDB 2qu5) ; B :carte 3D-QSAR d'interactions de type stériques ; C : carte 3D-QSAR d'interactions de type électrostatiques¹⁸

Suite à ces résultats, une série de thiénoypyrimidines et thiénotriazines a été conçue, synthétisée, puis soumise aux simulations de docking moléculaire, aux prédictions 3D-QSAR et enfin évaluée biologiquement (figure 34).

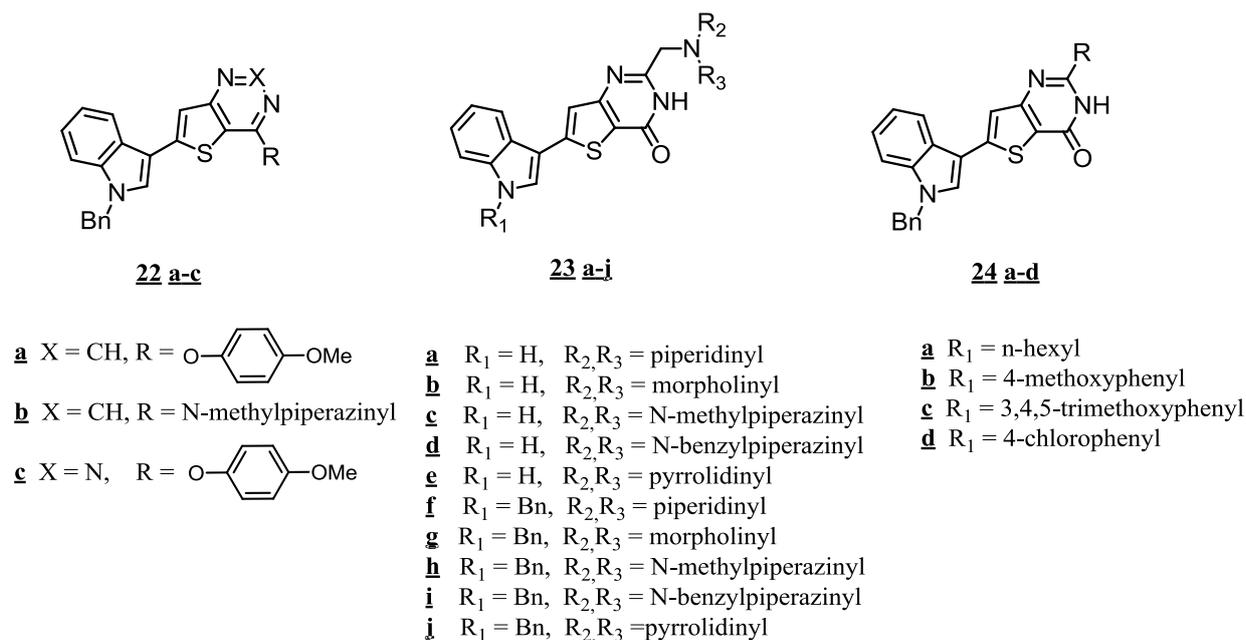
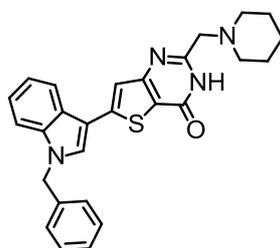


Figure 34 Nouvelles structures synthétisées : série des 5-(indol-3-yl)thiénopyrimidines et 5-(indol-3-yl)thiénotriazines

Parmi ces nouveaux composés analysés, le composé **23f** présentait les meilleures activités et prédictions, avec 99.2% d'inhibition à 200µM, un pCI₅₀ prédit à 8,18, et une CI₅₀ mesurée à 2,25±0,1 µM.



Composé 23f

Pour des raisons de solubilité, le composé **23f** a été converti en sel de tartrate afin de permettre une étude biologique à pH physiologique. L'analyse a montré que l'activité métabolique des cellules HUVEC diminuait en fonction de la concentration du tartrate de **23f** (-9% à 1,5µM jusque -51% à 100µM) ; la CE₅₀ a été estimée à 12µM. De plus, les études *in vitro* ont montré que le tartrate de **23f** inhibait la formation des tubes des cellules endothéliales induite par le VEGF ; la CE₅₀ a été mesurée à 31nM. Selon le même protocole, la CE₅₀ du Sunitinib était mesurée à 645nM.

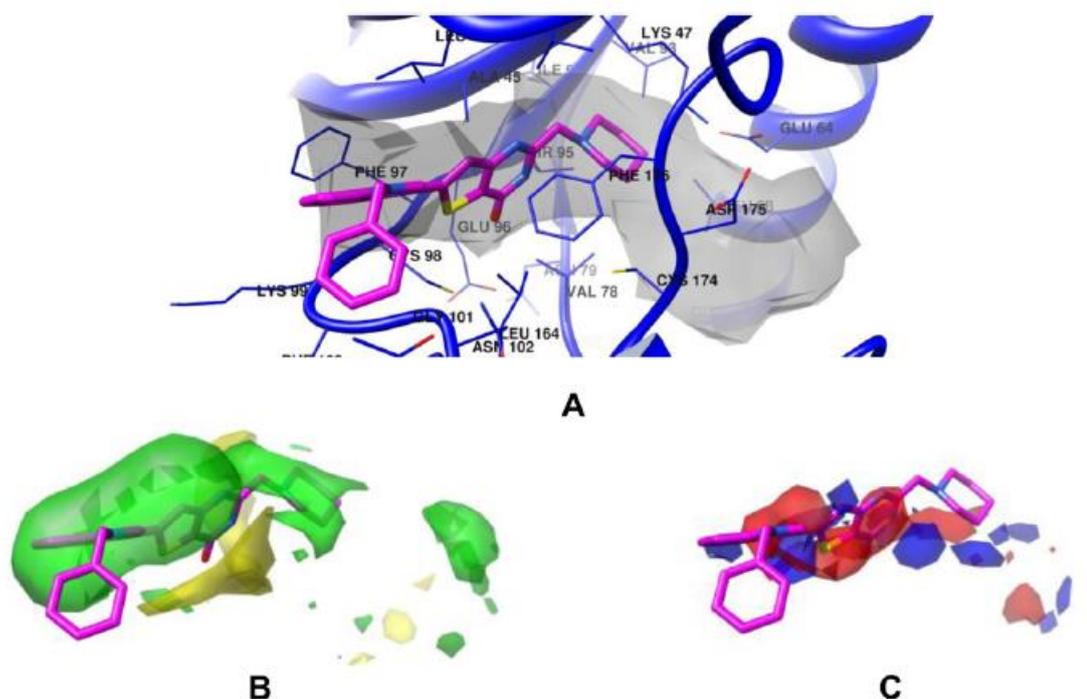


Figure 35 Docking (A) et champs d'interactions (stériques B et électrostatiques C) du composé **23f** dans le site actif du récepteur VEGFR-2

Ces résultats biologiques sont donc en accord avec les observations tirées de l'étude des modes de liaison de **23f** dans le site actif. Les cartes d'interaction 3D-QSAR B et C (figure 35) révèlent effectivement que le composé entre un peu mieux dans le site de l'ATP que les composés **4**, **7**, **9** et **13**, et qu'il se lie de la même manière que le composé **4**. L'activité prédite peut alors être expliquée par le fait que **23f** possède des groupements dans les zones vertes qui favorisent l'activité et très peu dans les zones jaunes qui correspondent à des zones diminuant l'activité.

3. Synthèse du composé 23f et enjeux

Le composé **23f** peut donc constituer un excellent précurseur dans la conception d'inhibiteurs potentiels de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2. Cependant, l'accès à cette molécule a été mis au point selon une séquence multi-étape linéaire. En 7 étapes, le composé **23f** a été obtenu avec un rendement global modéré de 29% via la formation du 5-(N-benzylindol-3-yl)-3-aminothiophène, préparé à partir du N-benzyl-3-acétylindole.

L'acétylindole de départ est traité par le réactif de Vilsmeier-Haack généré *in situ* afin d'obtenir la β -chloroacroléine correspondante. Le sel d'iminium intermédiaire est isolé sous forme de perchlorate puis converti en l'oxime correspondante qui par déshydratation en

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

présence de di-2-pyridinyl thionocarbonate (DPT) donne le β -chloroacrylonitrile. Le thiophène est finalement obtenu après traitement avec le chloroacétamide en présence de disulfure de sodium, suivi d'une cyclisation avec de l'éthanolate de sodium (schéma 1).

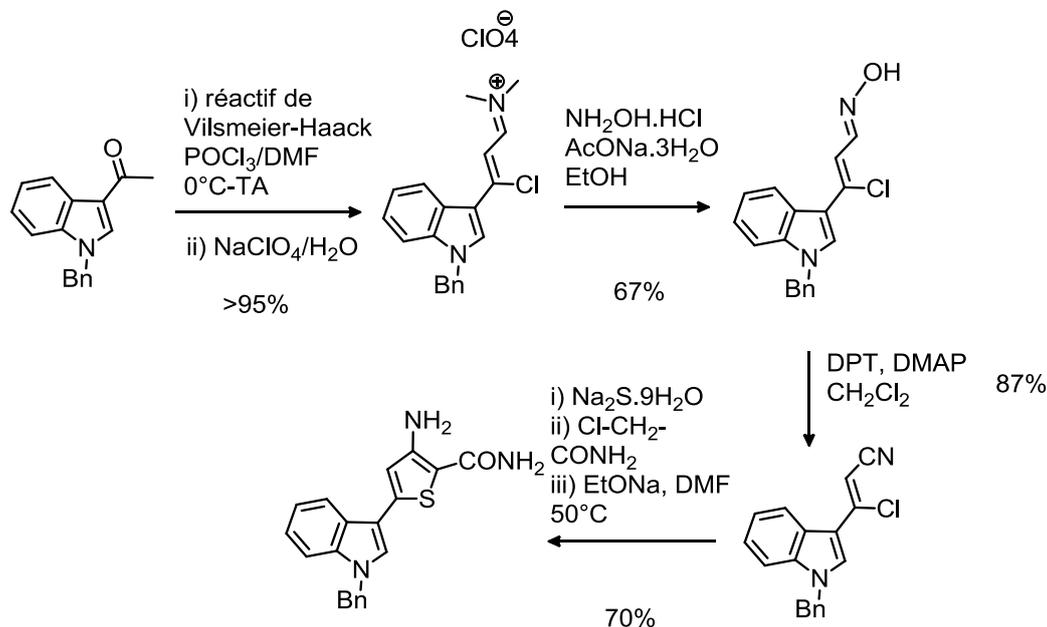


Schéma 1 Voie de synthèse du 2-carboxamido-3-amino-5(N-benzylindol-3-yl)thiophène

Le composé **23f** est ensuite obtenu par réaction du 2-carboxamido-3-amino-5(N-benzylindol-3-yl)thiophène avec le chlorure de chloroacétyle, puis avec la pipéridine avant d'être cyclisé en milieu basique avec de bons rendements (schéma 2).

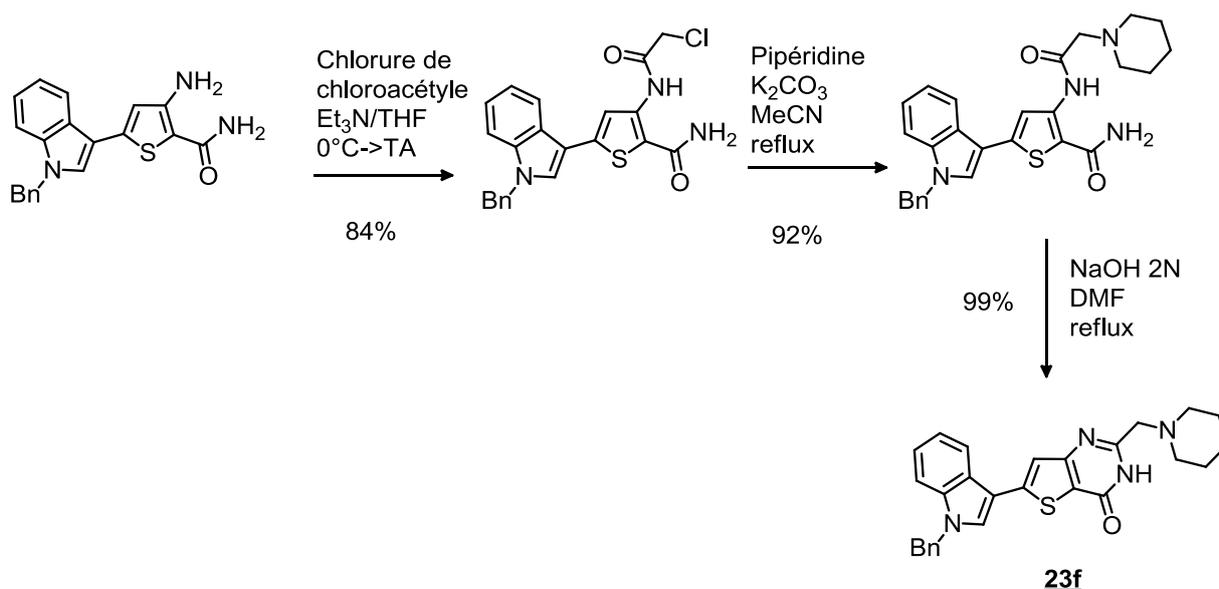


Schéma 2 Voie de synthèse du composé **23f**

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Ainsi, grâce au travail réalisé, il a été montré que les dérivés thiénoypyrimidines constituent un point de départ prometteur dans la conception de nouveaux inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du VEGFR-2. Toutefois, si le composé **23f** présente des résultats biologiques intéressants, les modulations envisageables afin d'optimiser son potentiel inhibiteur sont limitées par la voie de synthèse linéaire développée et présentée dans les schémas 1 et 2.

Enfin, il faut noter que l'approche multidisciplinaire suivie a permis de poser les bases de la compréhension des modes de liaisons de nos thiénoypyrimidines, thiénotriazines et sélénolotriazines avec le site de l'ATP. La 3D-QSAR s'est en effet imposée comme une composante très utile dans la conception de ces composés à potentiel biologique. L'utilisation de cet outil permettra donc de cibler plus facilement les modulations à réaliser pour améliorer le potentiel inhibiteur des thiénoypyrimidinones.

III. Modulations de la 2-indolyl-thiéno[3,2-*d*]pyrimidinone

Pour espérer optimiser le potentiel inhibiteur du VEGFR-2 du composé **23f**, nous avons décidé d'explorer plusieurs modulations de cette structure tout en tenant compte des observations tirées de la 3D-QSAR et de la faisabilité des synthèses.

Premièrement, les cartes d'interaction de **23f** dans le site de l'ATP ont montré une rétention du composé à l'extérieur de la poche active, un phénomène qui a été attribué aux interactions stériques générées par le groupement N-benzylindole. L'utilisation d'un groupement plus petit tel que le N-méthylindole pourrait limiter cet effet. Deuxièmement, considérant l'aspect contraignant de la voie séquentielle suivie pour préparer **23f**, il a été envisagé de travailler avec l'isomère de la thiéno[3,2-*d*]pyrimidinone, la thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone, dont la synthèse, régulièrement réalisée au laboratoire, permettrait tout un panel de modulations subséquentes. Notamment, l'accès aux dérivés pourrait être obtenu via une voie de synthèse convergente (schéma 3) qui sera présentée au chapitre suivant.

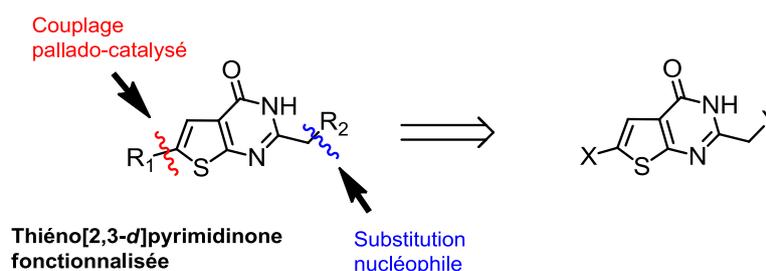


Schéma 3 Schéma de rétrosynthèse d'accès aux thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones fonctionnalisées. Synthèse convergente

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Le modèle 3D-QSAR a été dès lors utilisé pour prédire l'influence de ces modulations.

Les pCI_{50} , calculés pour 3 des principales interactions (**e** – électrostatiques, **A** – aromatiques, **HD** – les accepteurs de liaisons hydrogène) ont été répertoriés dans le tableau 5.

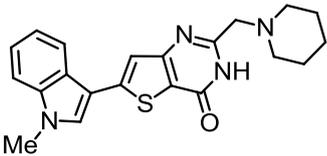
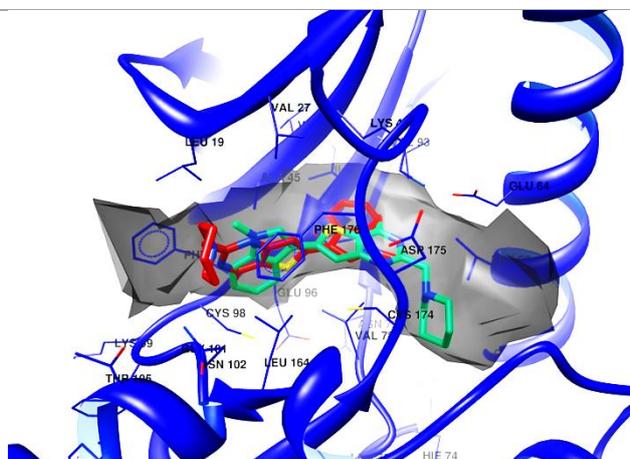
Tableau 5 Valeurs des pCI_{50} calculés pour chacune des interactions considérées.

Composé	e	A	HD
<u>23f</u>	6.90	8.18	8.28
<u>25A</u>	7.53	6.81	6.98
<u>25B</u>	7.46	7.07	7.10
<u>26</u>	6.96	8.37	8.42
<u>27</u>	7.10	8.51	8.50
<u>28</u>	7.77	8.18	8.28

La première modulation envisagée était le remplacement du benzyle par un groupement moins encombré comme le méthyle. D'après les résultats, il s'avère que deux modes de liaisons sont possibles (composé **25A** et **25B** tableau 6). La conformation la plus stable, correspondant à **25B** conforte l'hypothèse qu'un groupement plus petit permettrait à la molécule de mieux entrer dans la poche active. Toutefois, les prédictions des pCI_{50} pour ce composé sont nettement inférieures à celle de notre référence **23f**, avec un pCI_{50} de 7,07 pour **25B** comparé à 8,18 pour notre référence. Il est probable qu'en rentrant trop dans la poche active, le noyau thiényrimidinone ne puisse plus engager de liaisons avec les résidus cystéine et glutamate de l'ATP, réduisant donc son potentiel inhibiteur.

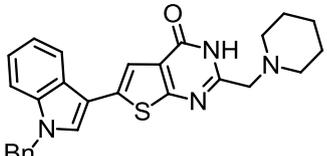
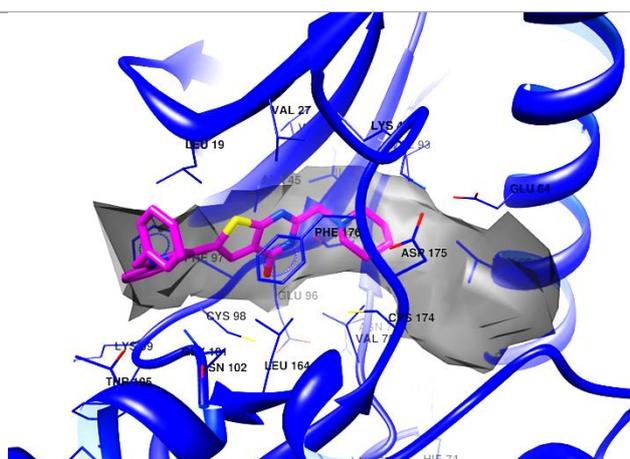
Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Tableau 6 Structure et docking du composé **25** dans ses deux conformations.

Composé	Structure	Docking dans le site de fixation de l'ATP
<p>25A (rouge) 25B (vert)</p>		

La deuxième modulation envisagée était la substitution de la thieno[3,2-*d*]pyrimidinone par son isomère, la thieno[2,3-*d*]pyrimidinone. Les prédictions pour le composé **26** montrent que cette opération permet effectivement d'augmenter la valeur du pCI₅₀ à 8,37, tout en présentant un mode de liaison très similaire à celui de **23f** (tableau 7), favorable donc à une bonne interaction avec les résidus de l'ATP. Seule l'orientation du benzyle à l'extérieur de la poche semble avoir légèrement changé.

Tableau 7 Structure et docking du composé **26**

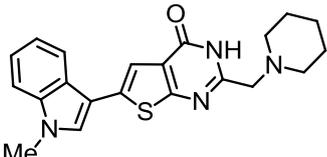
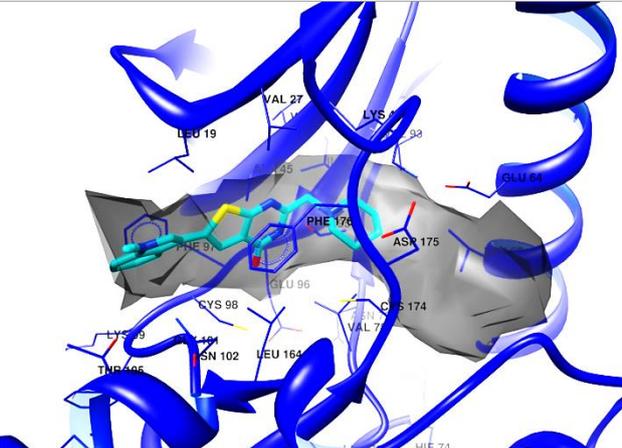
Nom	Structure	Docking dans le site de fixation de l'ATP
<p>26</p>		

En combinant les deux modulations précédentes, on peut atteindre un pCI₅₀ de 8,51. Le composé **27** conserve également les modes d'interaction de **23f** et de **26**, le noyau

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

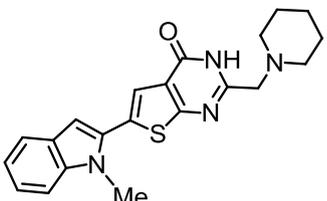
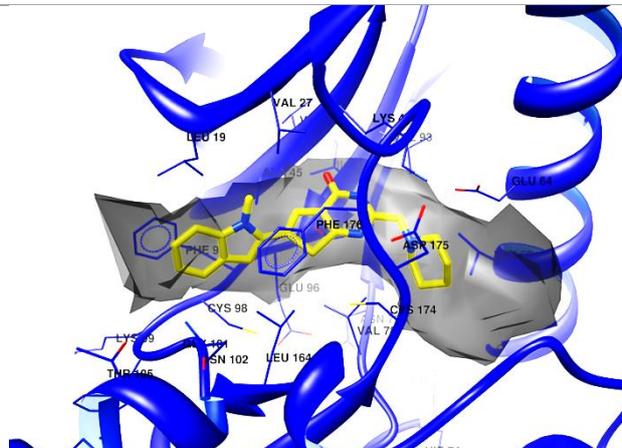
thiénopyrimidinone étant orienté parallèlement à l'aryle du résidu phénylalanine et donc libre d'interagir avec les résidus cystéine et glutamate de l'ATP (tableau 8).

Tableau 8 Structure et docking du composé 27

Nom	Structure	Docking dans le site de fixation de l'ATP
<u>27</u>		

Enfin, nous avons étudié l'influence du site de substitution du thiophène sur l'indole. Sans la gêne stérique due au groupement benzyle, le composé 28 rentre plus loin dans le site de l'ATP, cependant le noyau thiénopyrimidinone est orienté à 180°C par rapport à 23f ou 27, ce qui peut défavoriser une inhibition et expliquer une pCI_{50} équivalente ($pCI_{50} = 8,18$) (tableau 9).

Tableau 9 Structure et docking du composé 28

Nom	Structure	Docking dans le site de fixation de l'ATP
<u>28</u>		

L'isomère thieno[2,3-*d*]pyrimidinone constitue donc également un bon pharmacophore dans la conception et synthèse d'ITK potentiels du VEGFR-2. Comme nous le verrons dans la suite

de ce chapitre, une attention particulière a été accordée à la structure et à la position des chaînes substituées sur ce noyau ; la nature de ces groupements substituant se révèle être un des paramètres déterminant dans le potentiel biologique des molécules conçues.

IV. Conception de nouveaux inhibiteurs du VEGFR-2

1. Etude préliminaire : prédiction de l'activité biologique en utilisant le modèle 3D-QSAR, cas du noyau thiénoypyrimidinone

A partir des précieuses indications tirées des premières modulations étudiées, nous avons défini une nouvelle structure centrale sur laquelle s'alterneront de nouvelles modulations.

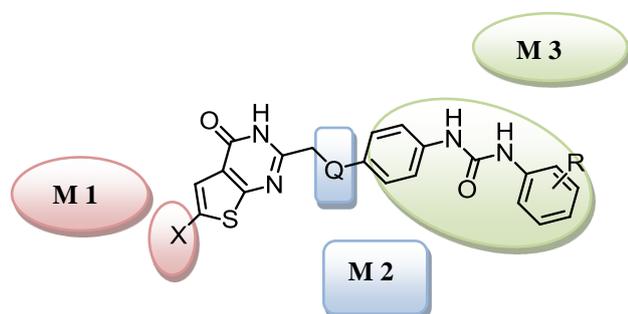
Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.2.b) (voir page - 42 -), la structure des inhibiteurs ciblant la conformation inactive du site de l'ATP, comporte un groupement urée ou acétamide, comme dans le Sorafenib. Combiner des groupements caractéristiques d'inhibiteurs actuellement utilisés en thérapie anti-angiogénique avec des noyaux hétéroaromatiques inédits peut s'avérer une stratégie payante dans la découverte de nouveaux composés au potentiel prometteur.

Tout d'abord, nous avons souhaité conserver les deux points de fonctionnalisation du noyau thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone : la position 6 pourra porter un proton, un halogène ou bien différents aromatiques tels que l'indole (précédemment utilisé) (**modulation M1**), et le chlorométhyle du synthon de départ (figure 36) constituera le site de substitution nucléophile des chaînes latérales, où sera introduit un hétéroatome (Q = NH, O ou S, **modulation M2**). Celui-ci apporterait un degré de liberté supplémentaire au composé, augmentant les interactions possibles avec la poche allostérique.

Puis, en nous inspirant de la structure du Sorafenib (voir Figure 22), nous avons décidé de greffer sur notre thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone des groupements diphenylurées ou diphenylacétamides, portant ou non divers substituants hydrophobes sur l'aryle terminal (**modulation M3**). L'introduction de cette variété de chaînes latérales interagissant avec la poche allostérique du site actif pourrait permettre une amélioration de l'activité biologique de nos composés finaux.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Série urée

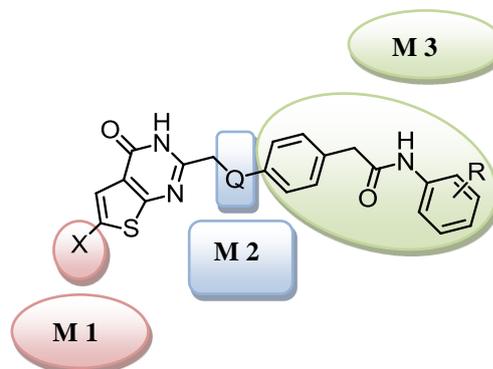


X = H, I, 4-MeOphényl,
3-*N*-méthylindole,
2-*N*-méthylindole.

Q = NH, O, S

R = 4-H; 4-F; 4-Cl,3-CF₃

Série acétamide



X = H, I, 4-MeOphényl,
3-*N*-méthylindole,
2-*N*-méthylindole.

Q = NH, O

R = 4-H; 4-F

Figure 36 Nouvelles structures cibles en série thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone

Comme pour la première série de modulations, nous avons soumis ces 65 nouvelles structures au modèle 3D-QSAR afin d'en étudier le potentiel inhibiteur du VEGFR-2.

Les résultats sont reportés dans le tableau 10 suivant par ordre d'intérêt décroissant.

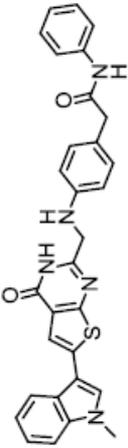
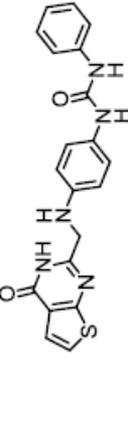
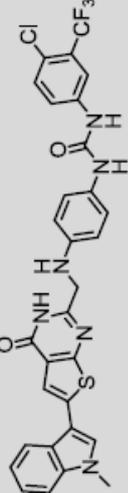
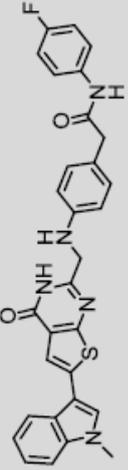
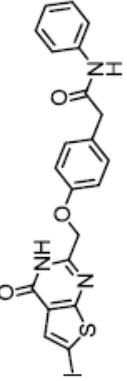
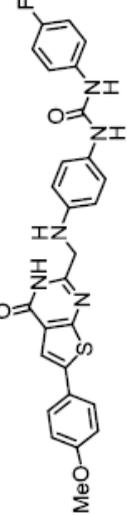
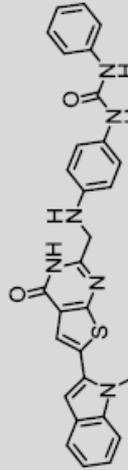
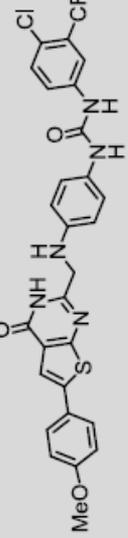
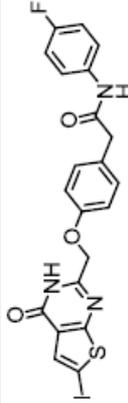
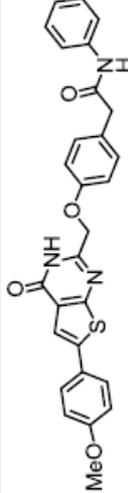
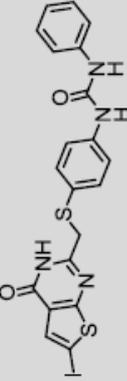
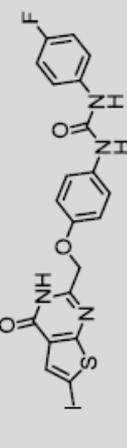
Tableau 10

N°	Structure	Prédiction		N°	Structure	Prédiction		Rang	
		pCl ₅₀	Cl ₅₀ nM			pCl ₅₀	Cl ₅₀ nM		
<u>29</u>		8.72	1.91	1	<u>35</u>		8.33	4.69	7
<u>30</u>		8.67	2.12	2	<u>36</u>		8.40	3.98	8
<u>31</u>		8.66	2.18	3	<u>37</u>		8.52	3.00	9
<u>32</u>		8.69	2.03	4	<u>38</u>		8.29	5.10	10
<u>33</u>		8.65	2.22	5	<u>39</u>		8.49	3.24	11
<u>34</u>		8.51	3.08	6	<u>40</u>		8.26	5.47	12

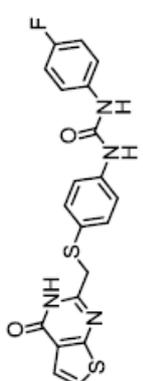
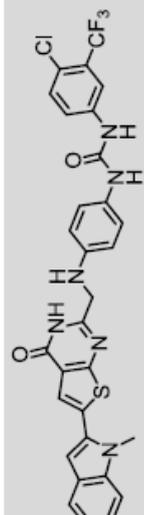
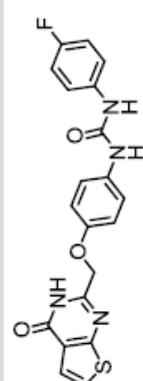
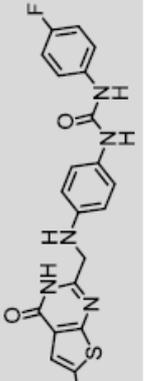
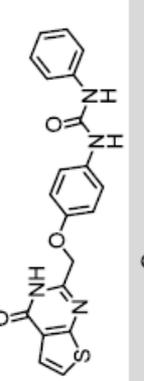
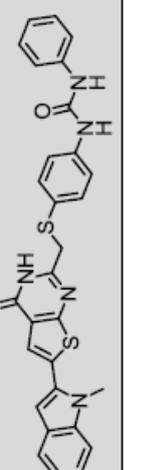
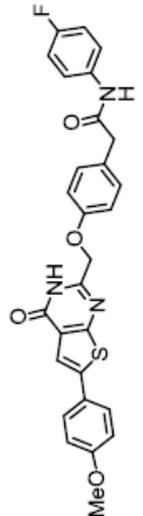
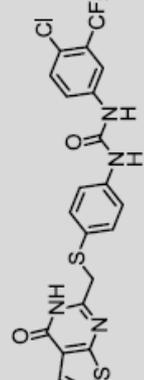
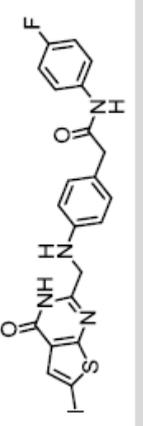
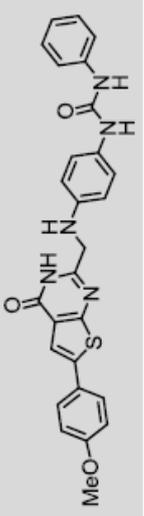
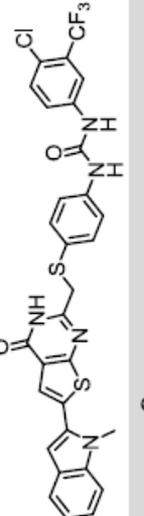
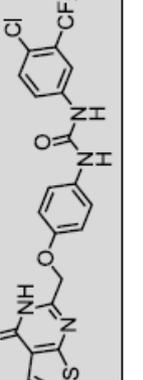
Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

N°	Structure	Prédications		Rang
		pCI ₅₀	CI ₅₀ nM	
<u>41</u>		8.53	2.92	13
<u>42</u>		8.36	4.36	14
<u>43</u>		8.33	4.71	15
<u>44</u>		8.45	3.55	16
<u>45</u>		8.38	4.14	17
<u>46</u>		8.12	7.52	18
<u>47</u>		8.35	4.43	19
<u>48</u>		8.11	7.81	20
<u>48</u>		8.32	4.77	21
<u>49</u>		8.35	4.42	22
<u>50</u>		8.01	9.71	23
<u>51</u>		7.99	10.35	24

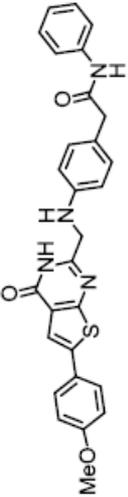
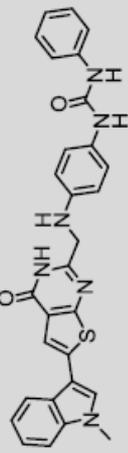
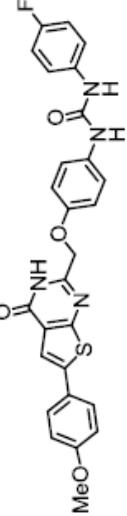
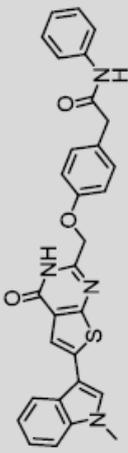
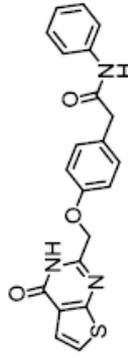
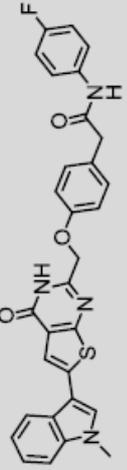
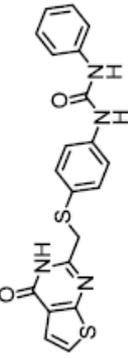
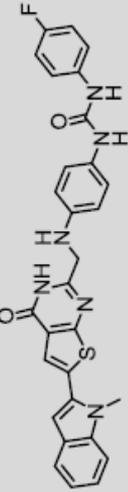
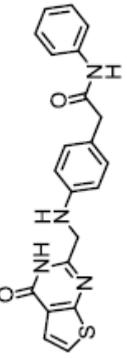
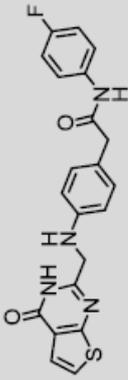
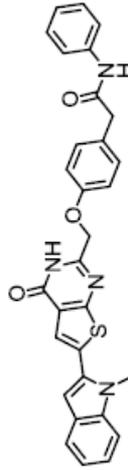
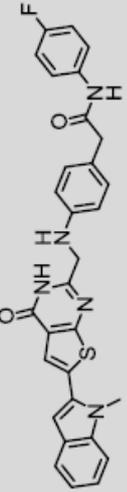
Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

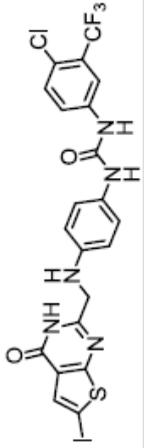
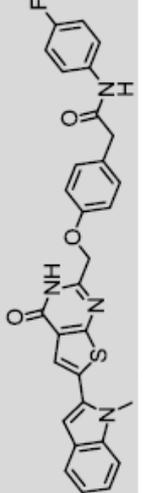
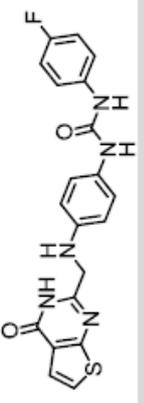
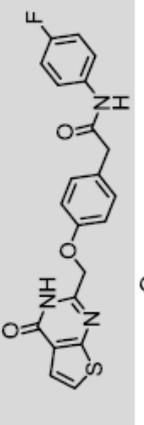
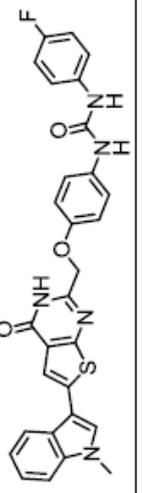
N°	Structure	Prédictions		N°	Structure	Prédictions		
		pCl ₅₀	Cl ₅₀ nM			pCl ₅₀	Cl ₅₀ nM	
<u>52</u>		8.16	6.85	25		7.84	14.33	31
<u>53</u>		7.92	11.91	26		7.71	19.70	32
<u>54</u>		7.99	10.23	27		7.76	17.28	33
<u>55</u>		8.15	7.11	28		7.87	13.61	34
<u>56</u>		7.90	12.49	29		7.85	14.21	35
<u>57</u>		7.84	14.58	30		7.90	12.71	36

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

N°	Structure	Prédictions		Rang
		pCI ₅₀	CI ₅₀ nM	
<u>64</u>		7.82	15.11	37
<u>65</u>		7.75	17.81	38
<u>66</u>		7.63	23.47	39
<u>67</u>		7.60	24.96	40
<u>68</u>		7.73	18.72	41
<u>69</u>		7.56	27.46	42
<u>70</u>		7.74	18.30	43
<u>71</u>		7.63	23.52	44
<u>72</u>		7.33	46.42	45
<u>73</u>		7.62	23.79	46
<u>74</u>		7.65	22.42	47
<u>75</u>		7.57	26.74	48

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

N°	Structure	Prédictions		Rang
		pCI ₅₀	CI ₅₀ nM	
<u>76</u>		7.32	48.35	49
<u>77</u>		7.14	72.10	50
<u>78</u>		7.25	56.38	51
<u>79</u>		7.16	69.06	52
<u>80</u>		7.24	57.25	53
<u>81</u>		7.16	68.73	54
<u>82</u>		7.24	56.90	55
<u>83</u>		7.40	40.22	56
<u>84</u>		7.27	53.87	57
<u>85</u>		7.51	30.83	58
<u>86</u>		7.47	33.86	59
<u>87</u>		7.27	53.64	60

N°	Structure	Prédictions		Rang
		pCI ₅₀	CI ₅₀ nM	
<u>88</u>		7.20	63.12	61
<u>89</u>		7.11	76.92	62
<u>90</u>		7.05	90.01	63
<u>91</u>		7.02	95.64	64
<u>92</u>		6.75	177.97	65

D'après cette étude, il faut noter que sur les 10 meilleurs composés prédits, 7 sont des diarylurées substituées par le trifluorométhyle et le chlore qu'on retrouve dans le sorafenib. L'autre point que l'on peut dégager de cette étude est l'importance de la substitution en position 6 ; toujours sur les dix meilleurs composés, seul le composé **34** est non substitué (6^{ème} position) et trois sont substitués par un iode dont celui affichant la meilleure prédiction, le composé **29** (pCI₅₀ = 8,72).

Concernant la modulation de l'hétéroatome Q, aucune tendance évidente n'a pu être dégagée. L'intérêt de cette modulation pourra éventuellement être exploré après évaluation biologique et docking des composés actifs dans le site de l'ATP.

2. Etude préliminaire : prédiction de l'activité biologique en utilisant le modèle 3D-QSAR, cas des noyaux thiénofuropyrimidines et thiénofurotriazines

Afin d'élargir le spectre des cibles potentielles, et toujours dans un intérêt de développer de nouvelles structures au potentiel prometteur, nous nous sommes intéressés aux thiénofuranes et à leur dérivés tricycliques : les thiénofuropyrimidines et les thiénofurotriazines.

a. Bibliographie furopyrimidines

Les furopyrimidines et les benzofuropyrimidines sont des composés régulièrement étudiés pour leurs applications biologiques, notamment dans le traitement de maladies inflammatoires en ciblant le récepteur H4 de l'histamine.¹⁰⁶ On retrouve également ce type de structures dans le développement d'inhibiteurs de la reductase dihydrofolate (DHFR),¹⁰⁷ d'inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4¹⁰⁸ et d'une variété de kinases telles que les kinases PIM,¹⁰⁹ ou PI3K- α (figure 37).^{110,111}

¹⁰⁶ a) Savall, B. M.; Gomez, L.; Chavez, F.; Curtis, M.; Meduna, S. P.; Kearney, A.; Dunford, P.; Cowden, J.; Thurmond, R. L.; Grice, C.; Edwards, J. P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (21), 6577-6581 ; b) Cramp, S.; Dyke, H. J.; Higgs, C.; Clark, D. E.; Gill, M.; Savy, P.; Jennings, N.; Price, S.; Lockey, P. M.; Norman, D.; Porres, S.; Wilson, F.; Jones, A.; Ramsden, N.; Mangano, R.; Leggate, D.; Andersson, M.; Hale, R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (8), 2516-2519 ; c) Edwards, J. P.; Neff, D. K.; Smith, D. M.; Venable, J. D. *US 2009/0075970 (A1)* **2009** ; d) Watson, R. J.; Hannah, D.; Pégurier, C.; Meissner, J. W. G. *WO 2008/074445 (A1)* **2008** ; e) Dyke, H.; Price, S.; Cramp, S. *EP 17675371 (A1)* **2007**.

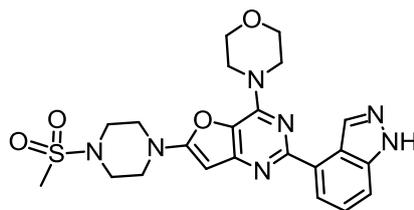
¹⁰⁷ a) Hu, Y.-G.; Wang, Y.; Du, S.-M.; Chen, X.-B.; Ding, M.-W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (21), 6188-6190 ; b) Gangjee, A.; Jain, H. D.; Phan, J.; Guo, X.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. L., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, 18 (2), 953-961.

¹⁰⁸ Taltavull, J.; Serrat, J.; Gràcia, J.; Gavaldà, A.; Córdoba, M.; Calama, E.; Montero, J. L.; Andrés, M.; Miralpeix, M.; Vilella, D.; Hernández, B.; Beleta, J.; Ryder, H.; Pagès, L., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (10), 4946-4956.

¹⁰⁹ Tshako, A. L.; Brown, D. S.; Koltun, E. S.; Aay, N.; Arcalas, A.; Chan, V.; Du, H.; Engst, S.; Franzini, M.; Galan, A.; Huang, P.; Johnston, S.; Kane, B.; Kim, M. H.; Douglas Laird, A.; Lin, R.; Mock, L.; Ngan, I.; Pack, M.; Stott, G.; Stout, T. J.; Yu, P.; Zaharia, C.; Zhang, W.; Zhou, P.; Nuss, J. M.; Kearney, P. C.; Xu, W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22 (11), 3732-3738.

¹¹⁰ Heffron, T. P.; Wei, B.; Olivero, A.; Staben, S. T.; Tsui, V.; Do, S.; Dotson, J.; Folkes, A. J.; Goldsmith, P.; Goldsmith, R.; Gunzner, J.; Lesnick, J.; Lewis, C.; Mathieu, S.; Nonomiya, J.; Shuttleworth, S.; Sutherland, D. P.; Wan, N. C.; Wang, S.; Wiesmann, C.; Zhu, B.-Y., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (22), 7815-7833.

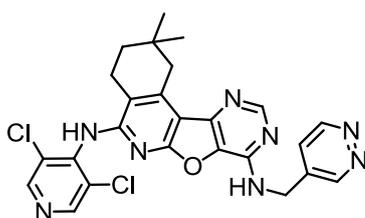
¹¹¹ a) Hayakawa, M.; Kaizawa, H.; Moritomo, H.; Koizumi, T.; Ohishi, T.; Yamano, M.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.; Raynaud, F. I.; Workman, P.; Waterfield, M. D.; Parker, P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters* **2007**, 17 (9), 2438-2442; b) Martin-Kohler, A.; Widmer, J.; Bold, G.; Meyer, T.; Séquin, U.; Traxler, P., *Helvetica Chimica Acta* **2004**, 87 (4), 956-975.



JMC **2011** Heffron, T. P. *et al.*

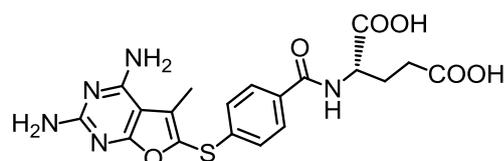
CI₅₀ = 3nM (PI3K-α)

CI₅₀ = 194nM (PI3K-β)



EJMC **2011** Taltavull, J. *et al.*

Inhibition PDE4 CI₅₀ = 0,02nM



BMC **2010** Gangjee, A. *et al.*

Inhibition nanomolaire du réductase dihydrofolate
DHFR et de la synthase thymidylate

Figure 37 Quelques fuopyrimidines biologiquement actives

En 2005 SuperGen Inc. a développé un inhibiteur multityrosine kinase MP-470 (Amuvatinib®) ciblant les récepteurs PDGFR, c-kit. L'Amuvatinib est actuellement en phase I des essais cliniques (figure 38).¹¹²

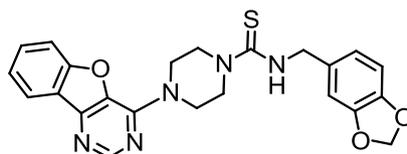


Figure 38 Amuvatinib (MP-470, SuperGen Inc.)

La même année, Miyasaki *et al.*¹¹³ ont synthétisé une série de 4-aminofuro[2,3-*d*]pyrimidines comme inhibiteurs potentiels du VEGFR-2 et TIE-2. En plus d'une activité enzymatique

¹¹² Hurley, L. H.; Mahadevan, D.; Han, H.; Bearss, D. J.; Vankayalapati, H.; Bashyam, S.; Munoz, R. M.; Warner, S. L.; Della Croce, K.; Von Hoff, D. D.; Grand, C. L. *WO 2005037825 (A2)* **2005**.

¹¹³ a) Miyazaki, Y.; Matsunaga, S.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Philippe, R. J.; Shibahara, M.; Liu, W.; Sato, H.; Wang, L.; Nolte, R. T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (9), 2203-2207 ; b) Miyazaki, Y.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Wang, L.; Nolte, R. T.; Sato, H.; Sugai, M.; Okamoto, Y.; Truesdale, A. T.; Hassler, D. F.; Nartey, E. N.; Patrick, D. R.; Ho, M. L.; Ozawa, K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (6), 1773-1778.

prometteuse sur le VEGFR-2 ($CI_{50} = 0,0063\mu\text{M}$), leur meilleur composé présentait également une activité intéressante sur cellules HUVEC avec une CI_{50} égale à $0,045\mu\text{M}$ (figure 39).

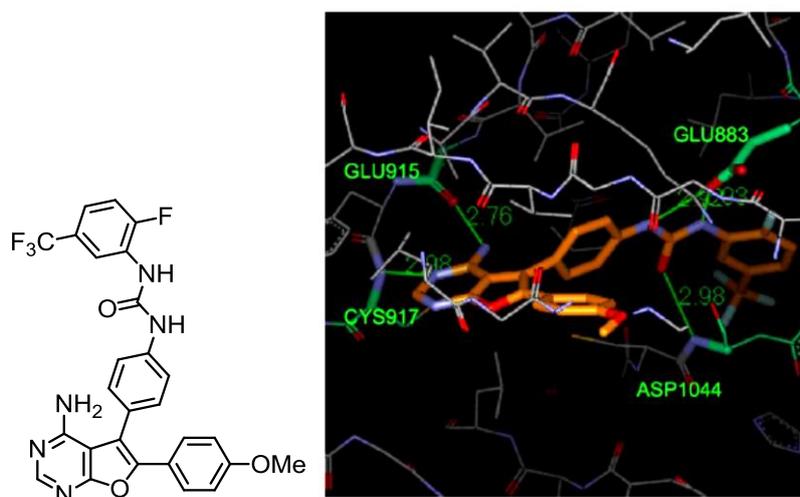


Figure 39 Structure RX du composé complexé avec le récepteur VEGFR-2¹¹³

Jusqu'à présent, les thiénofuropyrimidines étaient plutôt rares dans la littérature, mais ces analogues des benzofuropyrimidines pourraient constituer une alternative efficace dans la recherche de composés biologiquement actifs.

b. Bibliographie furo[1,2,3]triazines

Comme nous l'avons exposé un peu plus tôt dans ce chapitre, les sélénolotriazines et thiazolotriazines peuvent présenter une activité inhibitrice du VEGFR-2.^{18,26} Les systèmes condensés triaziniques[1,2,3] sont effectivement des hétérocycles très appréciés pour leur applications thérapeutiques.

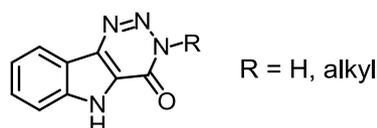
Garuti *et al.* ont décrit l'activité anti-proliférative d'indolo-triazinones dans un traitement de la leucémie myéloïde chronique.¹¹⁴ De même, après avoir travaillé sur la synthèse de pyrrolo[2,3-*d*][1,2,3]triazines,¹¹⁵ Migawa *et al.* ont étudié le potentiel de ces composés couplés à un ribose comme analogues de la Triciribine, un inhibiteur de l'activité kinase de

¹¹⁴ Garuti, L.; Roberti, M.; Rossi, T.; Castelli, M.; Malagoli, M., *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, 33 (1), 43-46.

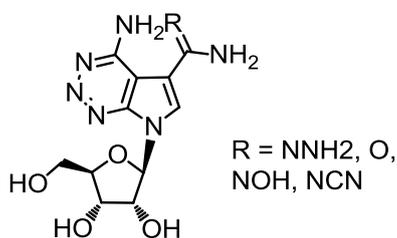
¹¹⁵ a) Migawa, M. T.; Townsend, L. B., *Organic Letters* **1999**, 1 (4), 537-540 ; b) Migawa, M. T.; Townsend, L. B., *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66 (14), 4776-4782.

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

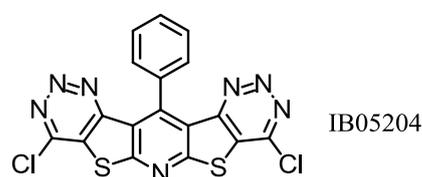
l'Akt, impliqué dans la voie de signalisation de la survie cellulaire, en inhibant l'apoptose.¹¹⁶ D'autre part, les thiénotriazines présentent également tout un panel d'activités biologiques : anti-protozoaires,¹¹⁷ anti-cancéreuses,¹¹⁸ anti-angiogéniques,¹¹⁹ antifongiques,¹²⁰ antimicrobiennes.¹²¹ Toutefois, on ne recense aucune publication sur les dérivés furo[1,2,3]triazines (figure 40).



EJMC 1998 Garuti *et al.*



JMC 2005 Migawa *et al.*



Mol. Cancer Ther. **2007** Martínez-Poveda *et al.*

Figure 40 Quelques triazines condensées à activité biologique

¹¹⁶ Migawa, M. T.; Drach, J. C.; Townsend, L. B., Design, *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48 (11), 3840-3851.

¹¹⁷ Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L.; Iglesias, R.; Paramá, A.; Alvarez, F.; Sanmartín, M. L.; Riguera, R., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 38 (3), 265-275.

¹¹⁸ Paronikyan, E. G.; Noravyan, A. S.; Akopyan, S. F.; Arsenyan, F. G.; Stepanyan, G. M.; Garibdzhanyan, B. T., *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2006**, 40 (6), 293-295.

¹¹⁹ Martínez-Poveda, B.; Muñoz-Chápuli, R.; Rodríguez-Nieto, S.; Quintela, J. M.; Fernández, A.; Medina, M.-Á.; Quesada, A. R., *Molecular Cancer Therapeutics* **2007**, 6 (10), 2675-2685.

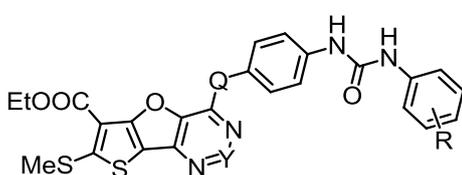
¹²⁰ Hunt, J. C.; Briggs, E.; Clarke, E. D.; Whittingham, W. G., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (18), 5222-5226.

¹²¹ Saravanan, J.; Mohan, S.; Roy, J. J., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (9), 4365-4369.

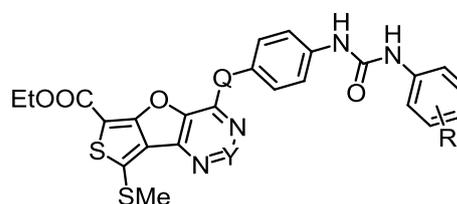
c. Nouvelles prédictions modèle 3D-QSAR

A partir de ces données bibliographiques et en suivant la stratégie suivie dans le cas des thiénoypyrimidinones, nous avons décidé d'étudier le potentiel d'une nouvelle série de composés constitués des fonctionnalités typiques des inhibiteurs de tyrosine kinase. Des groupements diphenylurées seront greffés via un hétéroatome Q sur les noyaux thiénofuroypyrimidines et thiénofurotriazines (figure 41).

Séries thieno[2',3':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine et thieno[2',3':4,5]furo[3,2-d][1,2,3]triazine



Séries thieno[3',4':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine et thieno[3',4':4,5]furo[3,2-d][1,2,3]triazine



Q = NH, O

Y = CH, N

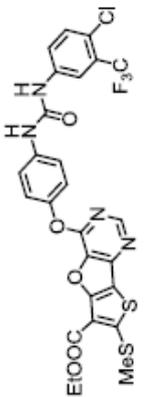
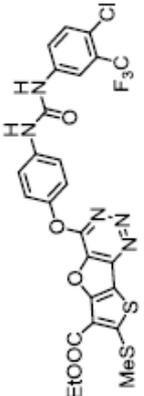
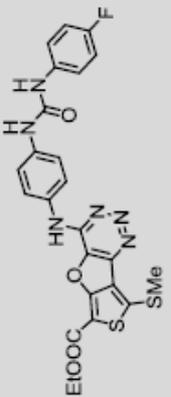
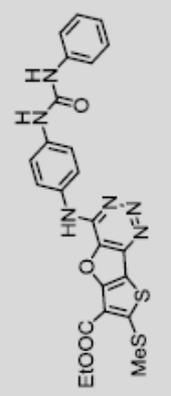
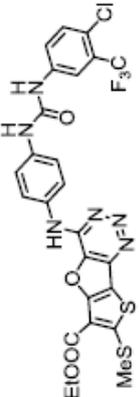
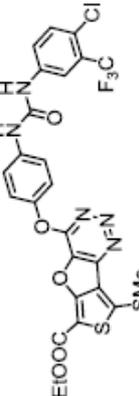
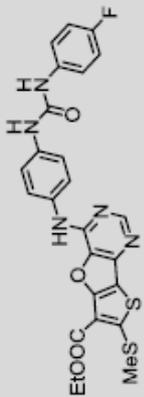
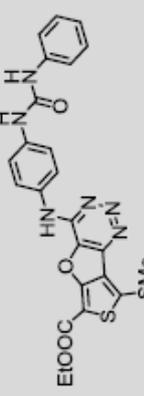
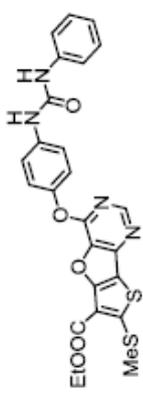
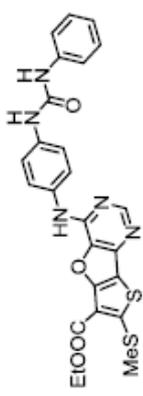
R = 4-H; 4-F; 4-Cl,3-CF₃

Figure 41 Nouvelles structures en série furoypyrimidine et furotriazine

Cette nouvelle série de 24 composés a été également soumise au modèle 3D-QSAR afin d'en étudier le potentiel inhibiteur du VEGFR-2 (tableau 11).

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Tableau 11 Prédications du potentiel inhibiteur des nouveaux composés

N°	Structure	Prédications		Rang	N°	Structure	Prédications		Rang
		pCI ₅₀	CI ₅₀ nM				pCI ₅₀	CI ₅₀ nM	
<u>93</u>		9,11	0,78	1	<u>98</u>		8,53	2,94	6
<u>94</u>		8,93	1,18	2	<u>99</u>		8,53	2,95	7
<u>95</u>		8,75	1,77	3	<u>100</u>		8,28	5,28	8
<u>96</u>		8,73	1,88	4	<u>101</u>		8,16	6,92	9
<u>97</u>		8,55	2,85	5	<u>102</u>		8,03	9,27	10

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

<u>103</u>	8,00	10,05	11	<u>110</u>	6,99	101,72	18
<u>104</u>	7,89	12,76	12	<u>111</u>	6,88	132,87	19
<u>105</u>	7,87	13,59	13	<u>112</u>	6,85	140,62	20
<u>106</u>	7,49	32,38	14	<u>113</u>	6,83	147,01	21
<u>107</u>	7,34	45,05	15	<u>114</u>	6,83	147,43	22
<u>108</u>	7,27	53,22	16	<u>115</u>	6,74	179,95	23
<u>109</u>	7,26	54,37	17	<u>116</u>	6,74	181,44	24

Chapitre II Inhibiteurs du VEGFR-2

Grâce à ces prédictions, quatre modulations ont été étudiées : l'isomérisation du noyau thiénofurane (thiéo[3,2-*b*]furane ou thiéo[3,4-*b*]furane), la nature du troisième cycle (pyrimidine ou triazine), la nature de l'hétéroatome de jonction (azote ou oxygène) et enfin la fonctionnalisation de l'aryle terminal de la chaîne diphénylurée. Les pCI₅₀ de cette nouvelle série restent cohérents avec ceux observés en série thiénoypyrimidinone, avec dix composés affichant une valeur supérieure à 8 et même supérieure à 9 pour le meilleur composé **93**.

Comme c'était le cas pour la série des thiénoypyrimidinones, la nature de l'hétéroatome Q (figure 41) ne semble pas influencer de manière significative l'activité biologique des composés. Cette observation peut également être appliquée à la modulation de l'aryle terminal. Concernant la nature du troisième cycle, on peut noter que, comparés à leurs analogues pyrimidines, trois des douze dérivés triazines présentent une activité supérieure d'un facteur 25 (cas des composés triazines **95** et **100** vis-à-vis des pyrimidines **107** et **111** respectivement) et même d'un facteur 120 dans le cas de la triazine **94** comparée à la pyrimidine **112**. Enfin la dernière modulation, l'isomérisation des thiénofuranes, apparaît définitivement comme celle ayant le plus d'impact sur l'activité biologique, car sur les douze isomères thiéo[3,2-*b*]furanes, dix présentent une activité nettement supérieure à celle de l'isomère thiéo[3,4-*b*]furane correspondant. Nous pouvons illustrer ce fait en comparant l'isomère thiéo[3,2-*b*]furane **93** (prédiction CI₅₀ = 0,78 nM) et l'isomère thiéo[3,4-*b*]furane **111** (prédiction CI₅₀ = 132,87 nM), dont l'activité est donc réduite d'un facteur 170. La seule exception notable est le couple **94/116** où cette fois l'isomère thiéo[3,4-*b*]furane **94** est prédit 150 fois plus actif que l'isomère thiéo[3,2-*b*]furane **116**.

3. Conclusion

Les résultats des deux séries ainsi étudiées sont particulièrement intéressants car ils montrent combien une seule petite modulation de la structure d'un composé peut influencer considérablement l'activité biologique.

Nous retiendrons plus particulièrement dans le cas de la série des thiénoypyrimidinones, les dérivés fonctionnalisés en position 6, notamment par un iode, et modulés par une chaîne latérale en série diphénylurée. Ces composés présentaient globalement des activités prometteuses. Ensuite, dans le cas des dérivés thiénofuranes, nous pourrions retenir les composés combinant les deux modulations statistiquement les plus efficaces, à savoir le noyau thiéo[3,2-*b*]furane condensé à une triazine.

CHAPITRE III SYNTHÈSE RÉGIOSELECTIVE DES THIENOFURANES

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

Dans les deux prochains chapitres, nous aborderons la mise au point des voies d'accès aux noyaux hétérocycliques utilisés dans la synthèse des molécules à potentiel inhibiteur du VEGFR-2. Après avoir présenté l'étude de la synthèse chimiosélective de thiénofuranes et discuté des fonctionnalisations possibles de ces hétérocycles (chapitre 3), nous détaillerons les méthodologies de synthèse étudiées pour accéder aux thiénoypyrimidinones fonctionnalisées (chapitre 4).

La première partie du travail réalisé traite de l'étude d'une nouvelle méthode de synthèse chimiosélective et régiosélective de thiénofuranes par condensation intramoléculaire de dérivés 3-O-alkylés d'hydroxythiophènes trisubstitués (schéma 4).

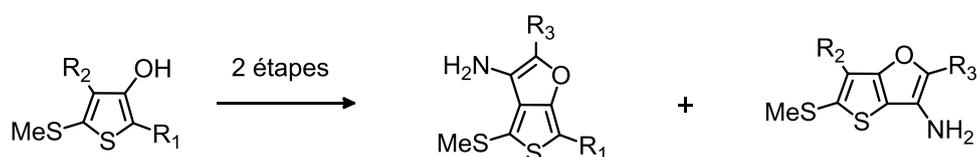


Schéma 4

Parmi les dérivations possibles de ces nouveaux composés, nous présenterons les méthodes d'accès à des triazines et des pyrimidines tricycliques (schéma 5).

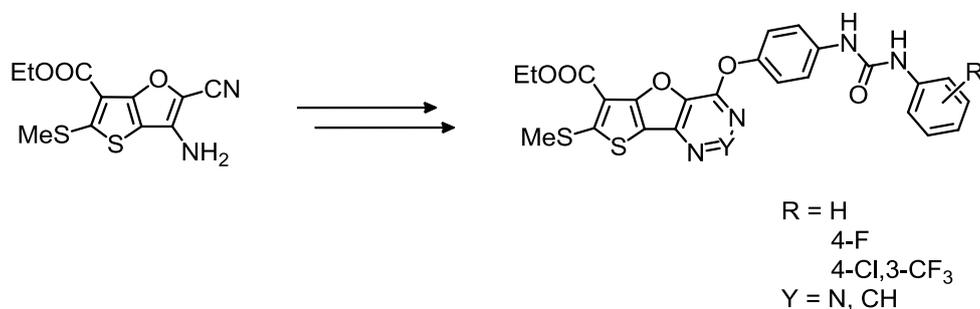


Schéma 5

I. Synthèse des précurseurs

La chimie du thiophène fait partie intégrante des activités du laboratoire.^{122,123,124,125} Ce bioisostère du benzène constitue un précurseur de choix dans la synthèse et la conception de molécules biologiquement actives. Les voies d'accès sont nombreuses et permettent la préparation d'une grande diversité de thiophènes fonctionnalisés. De plus, ces molécules sont d'un grand intérêt puisqu'elles peuvent facilement donner accès à divers hétérocycles condensés.

Dans le paragraphe suivant, nous présenterons succinctement la méthodologie de synthèse suivie pour la préparation des 3-hydroxythiophènes trisubstitués.

1. Accès aux 3-hydroxythiophènes trisubstitués

Les travaux de Geoffroy Sommen explorent largement les modes de synthèse de thiophènes hautement fonctionnalisés.¹²³ Une des méthodologies développées repose sur la réactivité des cétones dithioacétals. Ces molécules peuvent réagir aisément avec un thioglycolate d'alkyle ou avec du sulfure de sodium combiné à un halogénure activé pour former ensuite par cyclocondensation le thiophène recherché (schéma 6).

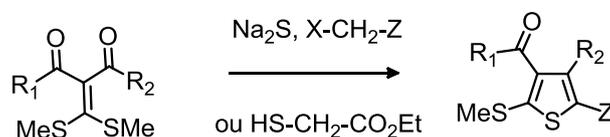


Schéma 6 Synthèse de thiophènes fonctionnalisés à partir de cétones dithioacétals²

Nous avons choisi de travailler avec le sulfure de sodium, car en le combinant à un halogénure activé de notre choix, il est possible d'avoir accès à une large gamme de thiophènes fonctionnalisés.

¹²² Kirsch, G. Thèse d'état. Université de Metz UPVM, 1985

¹²³ Sommen, G. Synthèse de thiophènes, sélénophènes, pyrroles et de leurs systèmes condensés à partir de cétones-S,S et N,S-acétals. Thèse de Doctorat. UPVM, 2007.

¹²⁴ Thomae, D. Synthèse d'amino-thiophènes, sélénophènes, thiazoles, application à la synthèse d'analogues hétérocycliques de la Tacrine., Thèse de Doctorat. UPVM. 2008

¹²⁵ Migianu, E. Synthèses d'analogues thiophéniques des paullones, agents antitumoraux potentiels. Thèse de Doctorat. UPVM 2002.

a. Synthèse des cétènes dithioacétals

Dans un premier temps, nous avons préparé deux cétènes dithioacétals comportant au moins un groupement ester selon la méthode développée au laboratoire.² Pour cela nous avons travaillé à partir du malonate de diéthyle ou du 2-cyanoacétate d'éthyle qui ont été mis en présence de sulfure de carbone en milieu basique. L'addition d'iodure de méthyle permet de « piéger » le thiolate formé (schéma 7). Les produits sont isolés avec de bons rendements et peuvent être engagés dans l'étape suivante sans purification intermédiaire.

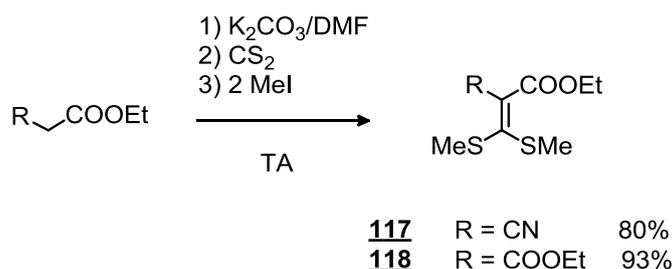


Schéma 7

b. Synthèse des 5-méthylsulfanyl-3-hydroxythiophènes

Ces cétènes dithioacétals sont ensuite mis en présence de sulfure de sodium et de bromoacétate d'éthyle, de chloroacétonitrile ou de chloroacétone, afin de synthétiser cinq 3-hydroxythiophènes diversement substitués en position 2 et 4 (groupements R₁ et R₂, schéma 8).

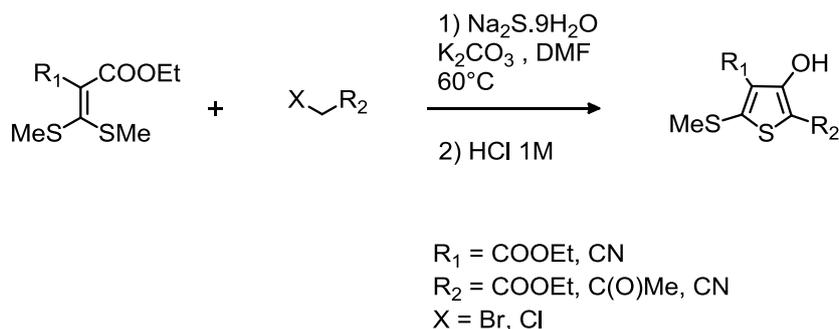


Schéma 8

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

Le mécanisme fait intervenir une réaction de type Michael : le sulfure de sodium s'additionne en 1,4 sur le cétène. Le thiolate ainsi généré est ensuite alkylé avec les halogénures activés selon la synthèse de Gompper.¹²⁶ Cette étape est suivie d'une élimination d'un groupement méthylsulfanyyle porté par ce même cétène, puis d'une cyclisation de type Dieckmann sur le groupement ester afin de conduire aux 3-hydroxythiophènes recherchés (schéma 9).

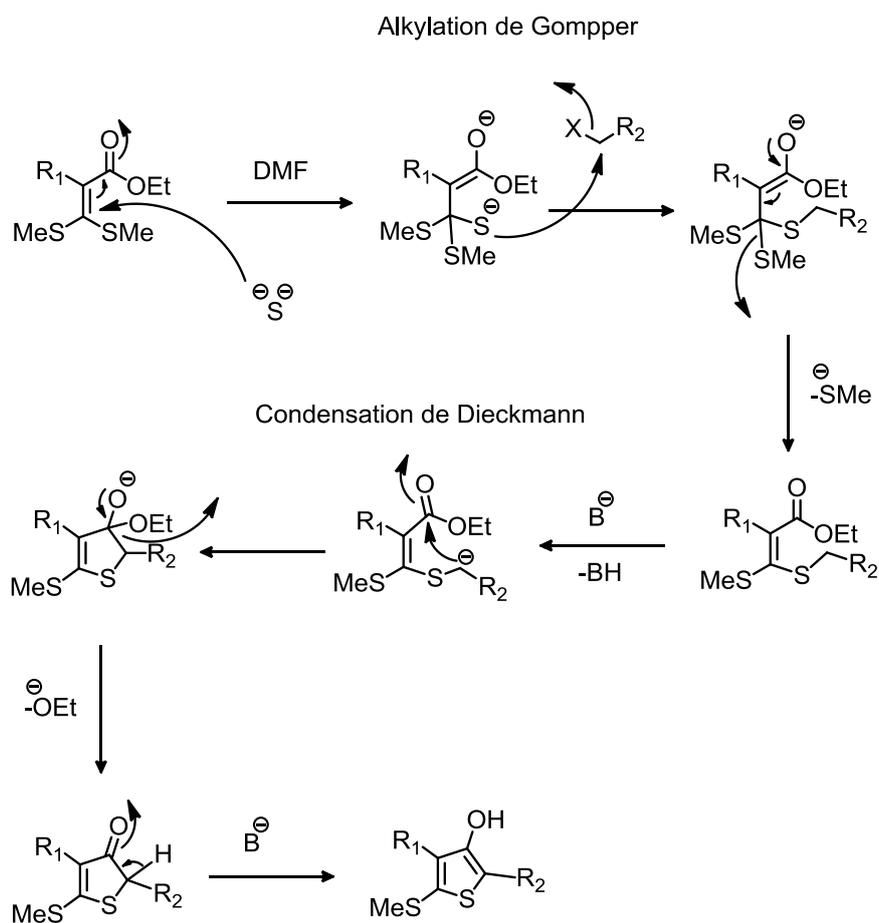


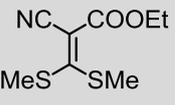
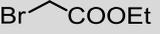
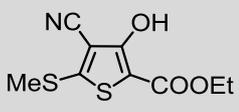
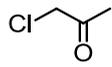
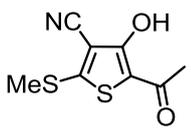
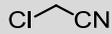
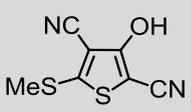
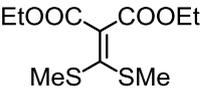
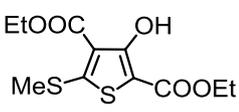
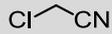
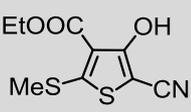
Schéma 9 Mécanisme proposé pour la synthèse des 3-hydroxythiophènes

Quatre hydroxythiophènes ont pu être obtenus selon ce protocole (tableau 12).

¹²⁶ Gompper, R., *Angewandte Chemie* **1961**, 73, 537-538.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

Tableau 12

Cétène de départ	Halogénure activé	Composé	N° composé	Rendement
 117			119	21%
			120	50%
			121	–
 118			122	75%
			123	76%

Cette méthode appliquée à la préparation du 3-hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarbonitrile **121** ne conduisait qu'à un mélange complexe inséparable.

Pour préparer ce composé, nous avons suivi la méthode décrite par Augustin *et al.* qui proposent une synthèse des 3-hydroxythiophènes à partir du 2-cyanoacétate d'éthyle et du disulfure de carbone (schéma 10).¹²⁷

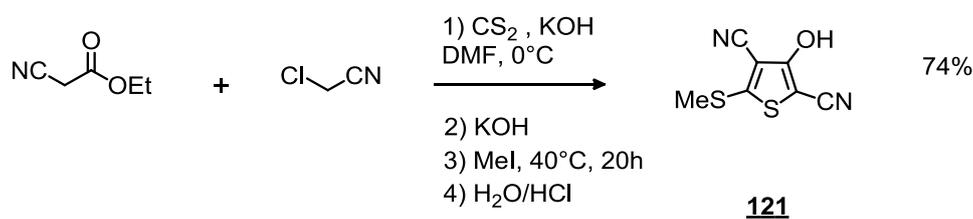


Schéma 10

Ce protocole permet de former le thiophène sans isoler le cétène dithioacétal. Le 2-cyanoacétate d'éthyle s'additionne en milieu basique sur le sulfure de carbone pour former un

¹²⁷ Augustin, M.; Rudolf, W. D.; Schmidt, U., *Tetrahedron* **1976**, 32 (24), 3055-3061.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

cétène intermédiaire. Celui-ci réagit ensuite directement avec le chloroacétonitrile selon un mécanisme similaire au précédent (schéma 11).

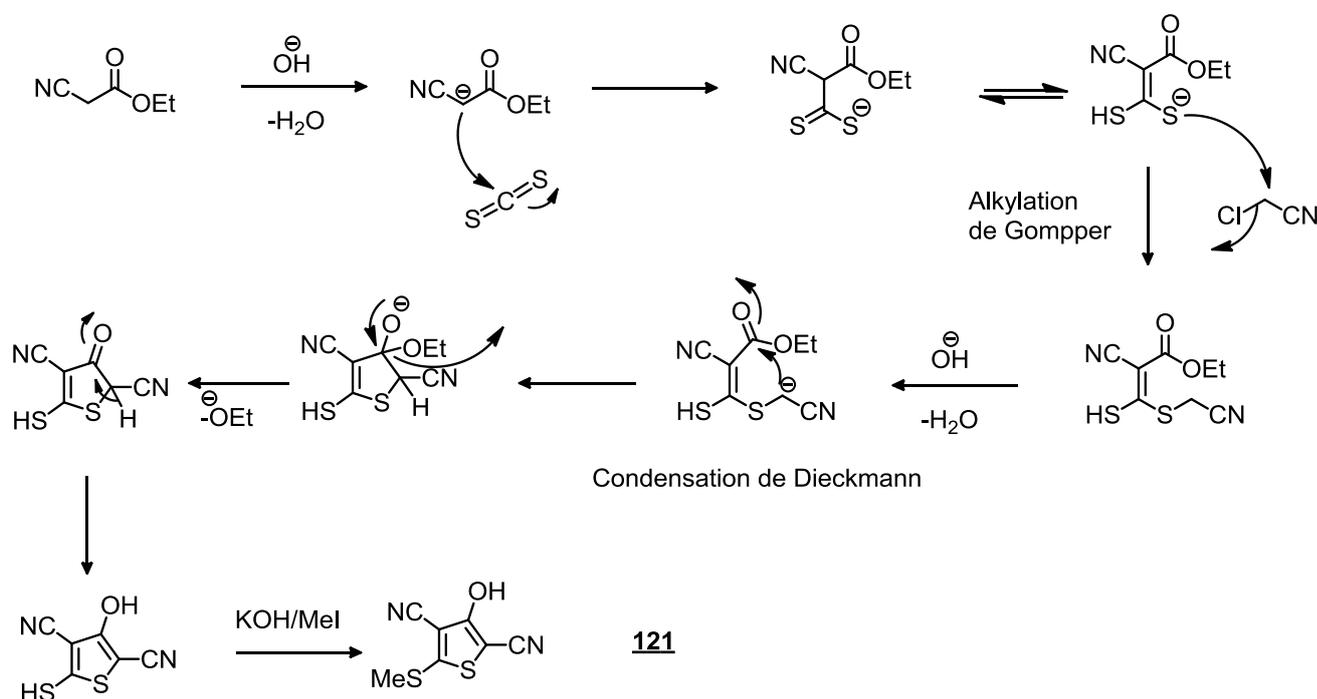


Schéma 11 Mécanisme proposé pour la synthèse du thiophène **121**

Il faut noter que l'utilisation du cétoné dissymétrique **118**, portant un groupement cyano, peut générer également des 3-aminothiophènes.² La condensation intramoléculaire du produit de Gompper se réalise cette fois sur le groupement cyano au lieu du groupement ester (schéma 12).

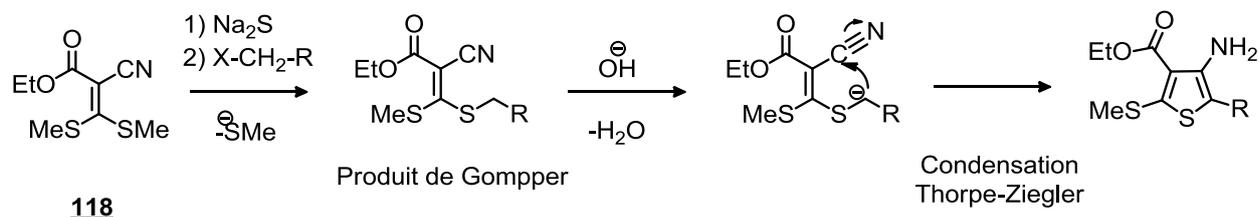


Schéma 12

Ceci explique les rendements moyens obtenus pour les composés **119** et **120**. La séparation des hydroxythiophènes des aminothiophènes est néanmoins facile et se réalise par traitement acido-basique. Les 5-méthylsulfanyl-3-aminothiophènes fonctionnalisés peuvent également

être isolés et être utilisés comme précurseurs dans la synthèse de dérivés bicycliques du thiophène.² Toutefois nous ne traiterons pas cette perspective dans ce manuscrit.

2. O-Alkylation des 3-hydroxythiophènes

a. Bibliographie

L'alkylation des 3-hydroxythiophènes est connue pour potentiellement donner un mélange de produits C-alkylés et O-alkylés. Cette observation a été expliquée par l'existence du 3-hydroxythiophène sous deux formes tautomériques (schéma 13).^{128,129}



Schéma 13 Tautomérie des 3-hydroxythiophènes^{128,129}

De manière générale, c'est la forme énol, la plus stable, qui prédomine en solution ; en particulier lorsque le thiophène est substitué par un groupement stabilisant en position 2 ou 4, tel qu'une cétone ou un ester (schéma 14).^{130,131}

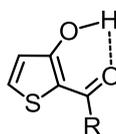


Schéma 14 Stabilisation de la forme énolique

Néanmoins, suivant la présence de certains substituants, il est possible d'isoler le tautomère thiophène-3(2*H*)-one. Par exemple, Hunter *et al.* ont montré que la présence d'un groupement électrodonneur en position 5 du thiophène, tel que le méthylsulfanyle, stabilisait la forme cétone de l'hydroxythiophène (schéma 15).¹³¹

¹²⁸ Capon, B.; Kwok, F.-C., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (28), 3275-3278.

¹²⁹ Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B., *Thiophenes*. Academic Press: **2004**.

¹³⁰ Corral, C.; Lissavetzky, J.; Manzanares, I., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1990**, 27 (2), 315-319.

¹³¹ Hunter, G. A.; McNab, H., *New Journal of Chemistry* **2010**, 34 (11), 2558-2563.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes



Stabilisation de la forme cétone
ratio 1 : 99 (dans CDCl_3)
ratio 28 : 72 (dans $\text{DMSO-}d_6$)

Schéma 15 Stabilisation de la forme cétone des 3-hydroxythiophène.¹³¹

L'existence de ces deux formes tautomères génère par conséquent deux sites potentiels d'alkylation. En outre, des chercheurs ont mis en évidence que les conditions réactionnelles étaient également déterminantes pour la sélectivité de l'alkylation, notamment la nature du solvant. Par exemple, Krayushkin *et al.* ont démontré que le benzène ou l'éthanol favorisaient la C-alkylation, alors que des solvants polaires et aprotiques comme le DMF ou l'acétonitrile permettaient l'O-alkylation avec une bonne sélectivité (schéma 16).¹³²

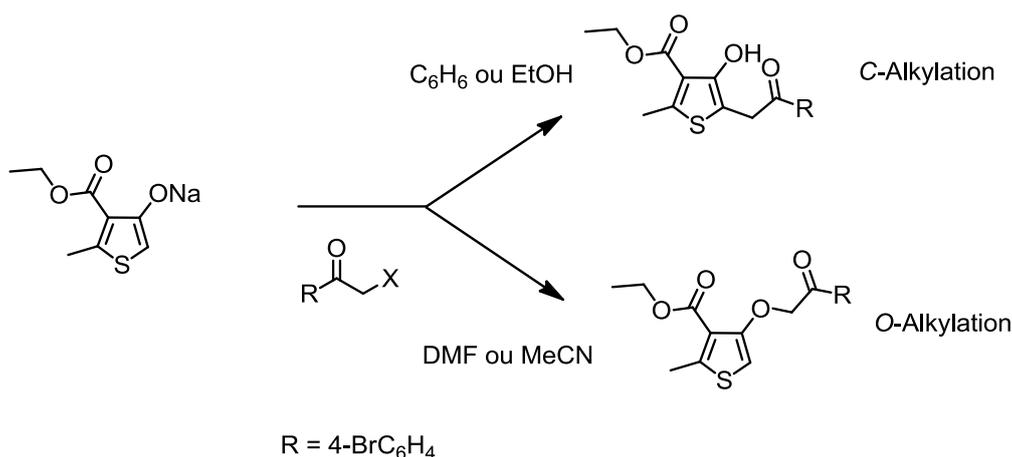


Schéma 16 C-alkylation vs O-alkylation¹³²

Afin de limiter la formation du produit C-alkylé, il est donc nécessaire de choisir des conditions limitant la forme cétone du 3-hydroxythiophène. Les diverses études sur le sujet s'accordent à montrer que le produit d'O-alkylation est généralement favorisé en utilisant du carbonate de potassium comme base et le DMF comme solvant.¹³³ Nous utiliserons par conséquent ces conditions pour l'alkylation de nos hydroxythiophènes.

¹³² Krayushkin, M. M.; Shirinian, V. Z.; Nikalin, D. M.; Shimkin, A. A., *Russian Chemical Bulletin* **2004**, 53 (3), 631-634.

¹³³ a) Shirinian, V. Z.; Shimkin, A. A.; Tipikin, S. N.; Krayushkin, M. M., *Synthesis* **2009**, (22), 3803-3806 ; b) Hergue, N.; Frere, P., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, 5 (21), 3442-3449 ; c) Kumar, A.; Welsh, D.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

b. Résultats

A partir des 3-hydroxythiophènes trisubstitués synthétisés précédemment, deux séries de dérivés 3-*O*-alkylés ont été préparées avec le carbonate de potassium dans le DMF et un excès d'halogénure activé. Nous avons choisi de travailler avec le bromoacétate d'éthyle et le chloroacétonitrile. L'utilité des groupements nitrile ou ester ainsi greffés sera discutée en fin de chapitre (schéma 17).

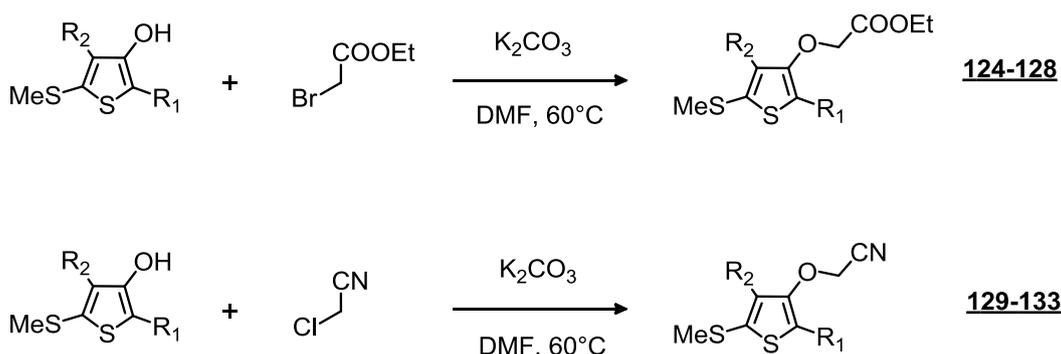


Schéma 17

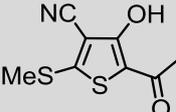
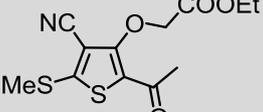
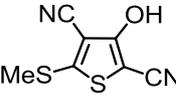
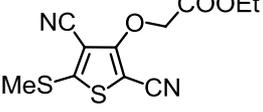
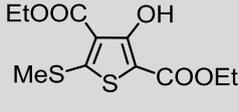
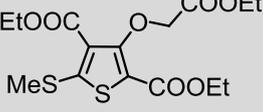
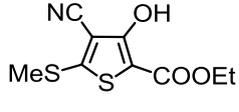
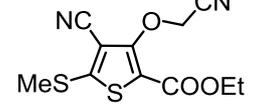
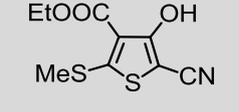
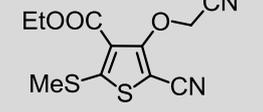
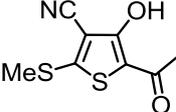
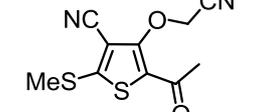
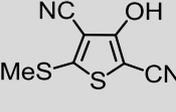
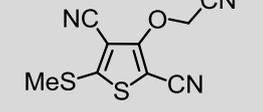
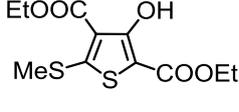
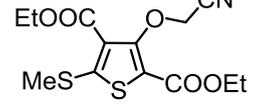
Ces dérivés *O*-alkylés sont obtenus purs après précipitation en milieu aqueux avec globalement de bons rendements s'échelonnant de 38% à 97%. Aucun produit de *C*-alkylation n'a été isolé (tableau 13).

Tableau 13

Halogénure activé	Thiophène de départ	Dérivé <i>O</i> -alkylé	N° Composé	Rendement
Br-CH ₂ -COOEt			124	96%
			125	97%

M.; Morvant, M. C.; Piroux, F.; Abboud, K. A.; Reynolds, J. R., *Chemistry of Materials* **1998**, 10 (3), 896-902 ; d) Savitha, G.; Hergué, N.; Guilmet, E.; Allain, M.; Frère, P., *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (12), 1288-1291 ; e) Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L.; Burkitt, S. A., *Journal of Chemical Research* **2001**, 2001 (10), 401-402.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

		<u>126</u>	89%
		<u>127</u>	74%
		<u>128</u>	80%
		<u>129</u>	91%
		<u>130</u>	91%
		<u>131</u>	62%
		<u>132</u>	38%
		<u>133</u>	45%

D'après ces résultats, nous noterons que la réactivité de l'agent alkylant contribue également de manière significative au rendement. Les produits alkylés avec le bromoacétate d'éthyle sont obtenus globalement avec de meilleurs rendements que ceux obtenus avec le chloroacétonitrile.

II. Synthèse régiosélective des 3-aminothiénofuranes

Les systèmes hétérocycliques condensés sont depuis longtemps étudiés et synthétisés pour leurs applications dans divers domaines tels que la chimie médicinale ou les matériaux organiques. Parmi eux, les thiénofuranes n'ont fait l'objet que de quelques études. Dans ce

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

mémoire, nous nous concentrerons uniquement sur les isomères thiéno[3,4-*b*]furanes et thiéno[3,2-*b*]furanes fonctionnalisés (figure 42).

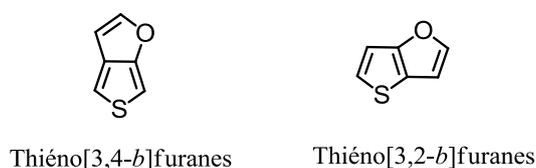
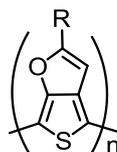


Figure 42 Deux isomères du thiénofurane.

L'isomérisie et la fonctionnalisation influence fortement les propriétés opto-électriques des thiénofuranes. Ces analogues des thiénothiophènes constituent dès lors des composés très prisés dans le développement de matériaux organiques fonctionnels. Dans la littérature l'utilisation des isomères thiéno[3,4-*b*]furanes a été principalement restreinte à des applications dans le développement de matériaux semi-conducteurs.¹³⁴ Ils ont été aussi ponctuellement utilisés comme monomères pour la synthèse de photovoltaïques organiques (figure 43).¹³⁵



US Patent 2009 Sotzing *et al.*

Figure 43

L'isomère thiéno[3,2-*b*]furan, quant à lui, a été principalement décrit pour ses applications thérapeutiques. Par exemple, il a été étudié pour son potentiel inhibiteur de cyclooxygénase COX,¹³⁶ et d'inhibiteur de thrombine.¹³⁷ Plus récemment Sugiyama *et al.* ont publié la synthèse de benzothiéno[3,2-*b*]furanes présentant une inhibition des IKK β de l'ordre du

¹³⁴ a) Henssler, J. T.; Matzger, A. J., *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77 (20), 9298-9303 ; b) Sotzing, G. A. *US2009326187 (A1)* **2009**.

¹³⁵ Kumar, A.; Bokria, J. G.; Buyukmumcu, Z.; Dey, T.; Sotzing, G. A., *Macromolecules* **2008**, 41 (19), 7098-7108.

¹³⁶ Witzel, B. E.; Tischler, A. N.; Allison, D. L. *US 4720503 (A1)* **1988**.

¹³⁷ Sall, D. J.; Berry, D. R.; Coffman, W. J.; Craft, T. J.; Denney, M. L.; Gifford-Moore, D. S.; Kellam, M. L.; Smith, G. F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1992**, 2 (9), 1025-1028.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

nanomolaire.¹³⁸ On retrouve également les noyaux thiéno[3,2-*b*]furanes dans certains des inhibiteurs du virus de l'hépatite C brevetés par l'équipe de Dousson.¹³⁹ Enfin, combiné à d'autres hétérocycles ou lié par exemple à des chaînes polypeptidiques, l'isomère thiéno[3,2-*b*]furane peut trouver une application dans l'imagerie médicale, comme l'ont exposé Rajagopalan *et al.* en 2010 (figure 44).¹⁴⁰

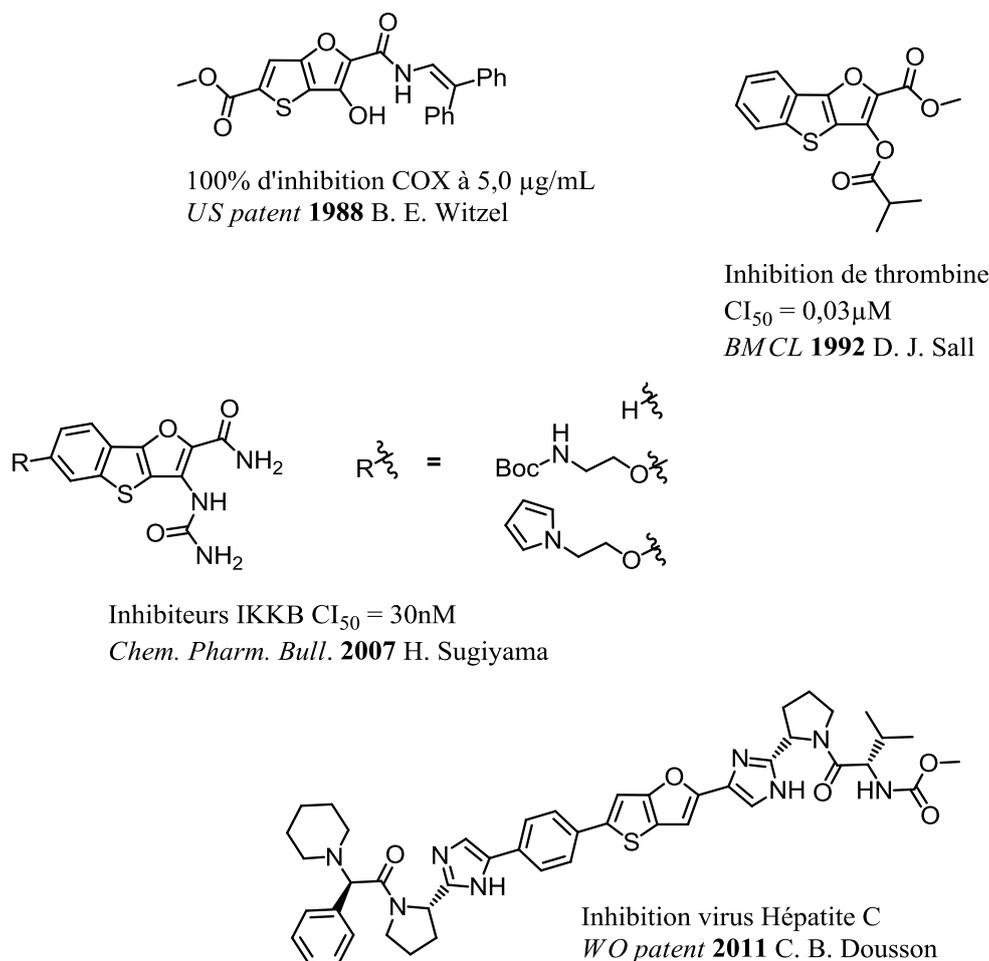


Figure 44 Quelques exemples de thiéno[3,2-*b*]furanes intégrés dans des molécules à activité biologique

¹³⁸ Sugiyama, H.; Yoshida, M.; Mori, K.; Kawamoto, T.; Sogabe, S.; Takagi, T.; Oki, H.; Tanaka, T.; Kimura, H.; Ikeura, Y., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, 55 (4), 613-624.

¹³⁹ Dousson, C. B.; Dukhan, D.; Parsy, C. C.; Pierra, C.; Alexandre, F.-R.; Guillaume, B.; Da Costa, D.; Rahali, H.; Papparin, J.-L.; Derock, M.; Convard, T.; Surleraux, D. *WO2011075615(A1)* **2011**.

¹⁴⁰ Rajagopalan, R.; Neumann, W. L.; Porredy, A.; Freskos, J. N.; Dorshow, R. B. *WO2010037068(A2)* **2010**.

1. Synthèse des thiénofuranes : bibliographie

Jusqu'à récemment, les principales voies de synthèse des thiénofuranes étaient très souvent limitées aux systèmes non fonctionnalisés et requéraient plusieurs étapes.^{135,141} Toutefois quelques méthodes permettant l'accès aux dérivés fonctionnalisés ont été décrites.

La synthèse de l'isomère thiéno[3,4-*b*]furane a été principalement développée à partir du furane. Par exemple, Prevysch-Kinto *et al.* et Shafiee *et al.* ont construit le thiophène à partir du 2-halométhyl-3-carboxylfurane en présence de thioacétamide, utilisé comme source de soufre (schéma 18).¹⁴²

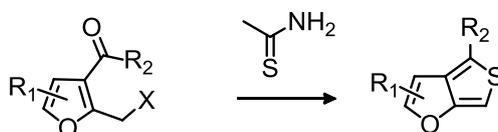


Schéma 18

Takao *et al.*, quant à eux, ont exploité la réactivité des furyl-2-thiocétones. Ces composés sont convertis en ylures de soufre qui par cyclisation puis aromatisation génèrent la formation de thiéno[3,4-*b*]furanes polyfonctionnalisés (schéma 19).¹⁴³

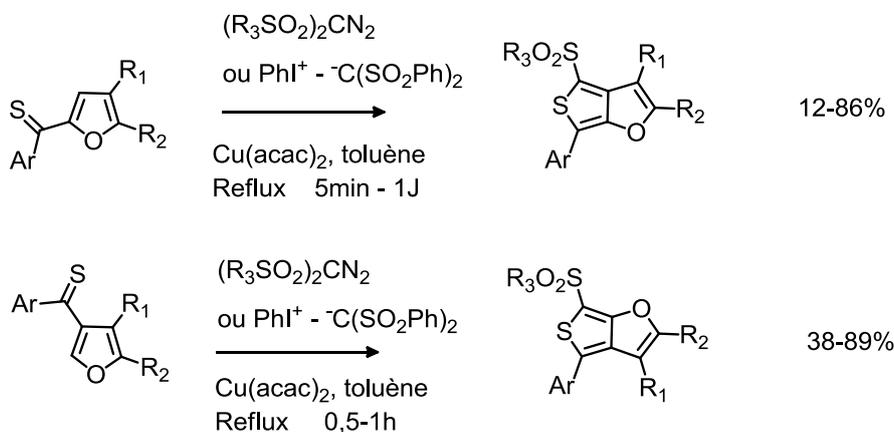


Schéma 19¹⁴³

¹⁴¹ a) Moursounidis, J.; Wege, D., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (26), 3045-3048 ; b) Buttery, J. H.; Moursounidis, J.; Wege, D., *Australian Journal of Chemistry* **1995**, 48 (3), 593-607 ; c) Dey, T.; Navarathne, D.; Invernale, M. A.; Berghorn, I. D.; Sotzing, G. A., *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (16), 2089-2091 ; d) Hesse, S.; Revelant, G.; Gadais, C., *Targets in Heterocyclic Systems*, Spinelli, O. A. A. a. D., Ed. **2013**; Vol. 16, pp 247-264.

¹⁴² a) Prevysch-Kvinto, A., *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1994**, 30 (6), 661-664 ; b) Shafiee, A.; Ebrahimzadeh, M. A.; Shahbazi, J.; Hamedpanah, S., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, 35 (1), 71-75.

¹⁴³ Saito, T.; Kikuchi, H.; Kondo, A., *Synthesis* **1995**, (01), 87-91.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

Il existe tout de même un exemple de synthèse de l'isomère thiéno[3,4-*b*]furane à partir du thiophène. Banks *et al.* ont proposé une méthode où une variété de 3-hydroxythiophènes sont traités avec des halogénures activés.¹⁴⁴ Les produits cyclisés sont ensuite obtenus grâce à une condensation de type Dieckmann (schéma 20).

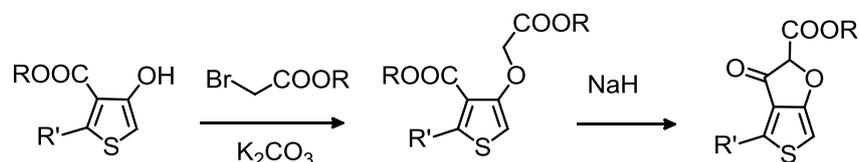


Schéma 20

Les méthodes d'accès aux isomères thiéno[3,2-*b*]furanes sont, de leur côté, majoritairement développées à partir du thiophène. Hergué *et al.* ont par exemple eu recours aux condensations intramoléculaires de type Dieckmann pour préparer une série de 3-hydroxythiéno[3,2-*b*]furanes (schéma 21).¹⁴⁵

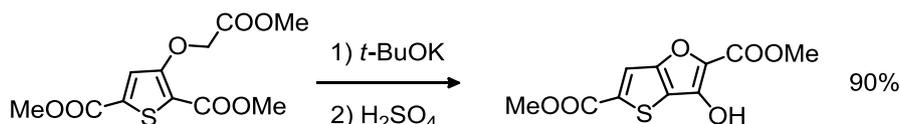


Schéma 21

Et Radwan *et al.* ont, quant à eux, obtenu facilement par cyclisation intramoléculaire de type Thorpe-Ziegler le 3-aminofuro[2',3':4,5]thiéno[2,3-*c*]pyridazine-2-carboxylate d'éthyle (schéma 22).¹⁴⁶

¹⁴⁴ Banks, M. R.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1986**, 2223-2232.

¹⁴⁵ Hergué, N.; Mallet, C.; Touvron, J.; Allain, M.; Leriche, P.; Frère, P., *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (15), 2425-2428.

¹⁴⁶ Radwan, S. M.; Bakhite, E. A., *Monatshefte für Chemie* **1999**, 130, 1117-1128.

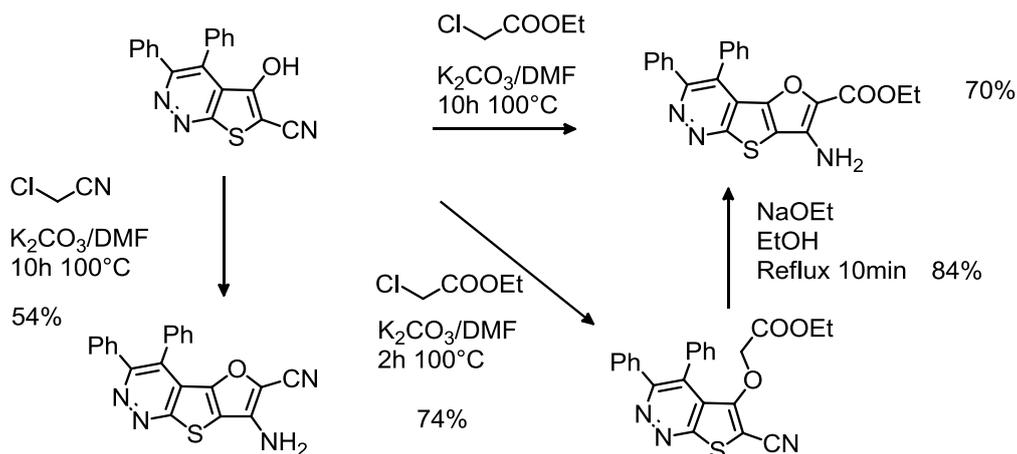


Schéma 22

Enfin, cette stratégie a également été reprise par Sugiyama *et al.*¹³⁸ pour préparer des benzothiéno[3,2-*b*]furanes (schéma 23).

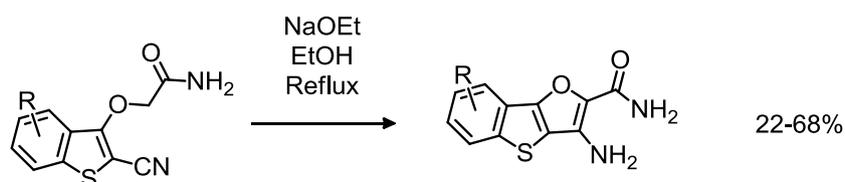


Schéma 23

2. Mise au point des conditions de cyclocondensation intramoléculaire

Chacun de nos thiophènes 3-*O*-alkylés présentent en *ortho* de l'hydroxyle deux sites électrophiles. Réaliser une cyclocondensation sur l'un ou l'autre de ces groupements nous permettrait d'accéder alors à l'isomère thiéno[3,4-*b*]furane (T34bF) ou bien à l'isomère thiéno[3,2-*b*]furane (T32bF).

Etudions dans un premier temps, le cas du composé **124**, qui a été obtenu avec un des meilleurs rendements.

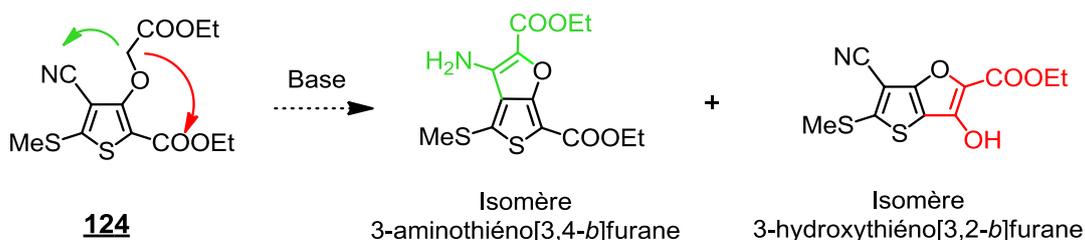


Schéma 24

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

Une fois le carbanion formé en milieu basique, il peut attaquer l'un des deux sites électrophiles positionnés en *ortho* du groupement alkoxy. Une condensation de type Thorpe-Ziegler sur le groupe cyano en position 4 aboutirait à la formation du 3-aminothiéo[3,4-*b*]furane, tandis qu'une condensation de type Dieckmann sur l'ester en position 2 conduirait au 3-hydroxythiéo[3,2-*b*]furane (schémas 24 et 25).

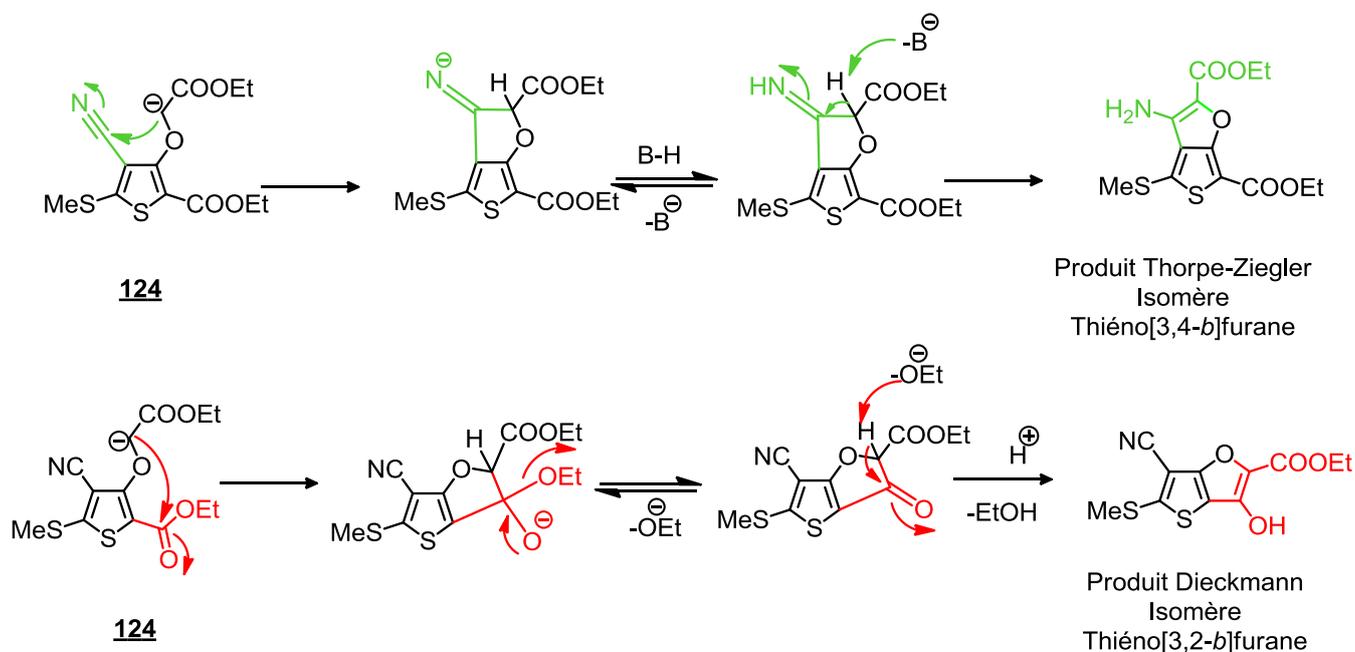


Schéma 25 Mécanismes de cyclisation : formation du cycle furane

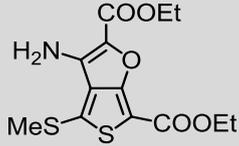
Ces deux composés peuvent être facilement distingués grâce à leur spectre IR, du fait des bandes de vibrations caractéristiques des groupements -NH_2 , -OH ou même -CN .

Afin d'étudier la réactivité du composé **124**, un essai de condensation a été réalisé avec du carbonate de potassium. Des bases organiques plus fortes ont également été testées, par exemple la DMAP, la pyridine et le DBU, ce dernier étant décrit pour promouvoir diverses condensations et réactions d'élimination (tableau 14).¹⁴⁷

¹⁴⁷ a) Calvo-Mateo, A.; Camarasa, M.-J.; Diaz-Ortiz, A.; de las Heras, F. G., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1988**, (16), 1114-1115 ; b) Ware, M.; Madje, B.; Pokalwar, R.; Kakade, G.; Shingare, M., *Bulletin of the Catalysis Society of India* **2007**, 6, 104-107 ; c) Muthusamy, S.; Arulananda Babu, S.; Gunanathan, C., *Synthetic Communications* **2002**, 32 (21), 3247-3254 ; d) Ghandi, M.; Bozcheloei, A. H.; Nazari, S. H.; Sadeghzadeh, M., *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76 (24), 9975-9982.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

Tableau 14

Base (1,5éq.)	Solvant	Température	Temps de réaction	Observations
K₂CO₃	DMF	120°C	48h	Dégradation du produit
<i>t</i>-BuOK	THF	60°C	2h	Dégradation du produit
NaOEt	EtOH	80°C	6h	Saponification d'une des fonctions ester de 124
Et₃N	THF	60°C	72h	Aucune réactivité
Pyridine	CH ₂ Cl ₂	60°C	72h	Aucune réactivité
DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	24h	Aucune réactivité
DBU	MeCN	TA	3h	<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">86%</p> </div>

Dans le cas de l'utilisation du carbonate de potassium, le suivi CCM a montré une consommation lente de **124**, malgré une température de réaction élevée, contrairement au cas du *tert*-butoxide de potassium, où après seulement deux heures de réaction tout le produit de départ est consommé. Cependant, après traitement de ces deux essais, seul un mélange complexe est obtenu. L'utilisation de l'éthylate de sodium telle qu'elle a été décrite par Radwan *et al.*¹⁴⁶ ne nous a pas permis d'isoler l'un ou l'autre des produits cyclisés. Nous avons seulement observé la saponification d'un des groupements ester. Les cas de la triéthylamine, de la pyridine et de la DMAP sont particulièrement clairs, puisqu'aucune réactivité n'a été observée.

Finalement, en utilisant le DBU, nous avons obtenu 86% de l'aminothiéo[3,4-*b*]furane pur, et aucun produit de condensation type Dieckmann n'a été isolé. L'aminothiéo[3,4-*b*]furane a été aisément caractérisé par les deux bandes d'absorption typiques des groupements amines (3488cm⁻¹, 3386cm⁻¹). La régiosélectivité évidente obtenue rend ces conditions réactionnelles très intéressantes.

3. Etude de la régiosélectivité : Thorpe-Ziegler vs Dieckmann

Les neuf autres dérivés alkylés préparés précédemment ont été alors soumis aux conditions réactionnelles retenues précédemment : à savoir en présence de 1,5 équivalents de DBU dans l'acétonitrile et à température ambiante.

La même chimiosélectivité est également observée avec le composé **129**. Le rendement bien plus faible obtenu (7%) s'explique principalement par les difficultés rencontrées lors des purifications (schéma 26).

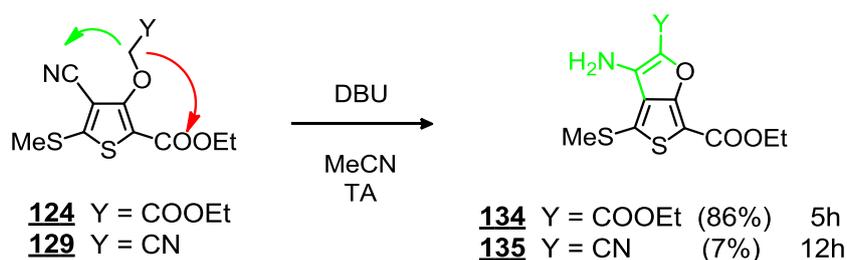


Schéma 26

L'inversion des groupements ester et nitrile en position 2 et 4 du thiophène ne semble pas modifier la chimiosélectivité, puisque que là encore, pour les deux composés **125** et **130**, c'est préférentiellement sur le nitrile que l'attaque nucléophile du carbanion a lieu : nous avons observé la formation des 3-aminothiéno[3,2-*b*]furanes avec des rendements de 29% et 73% respectivement (schéma 27).

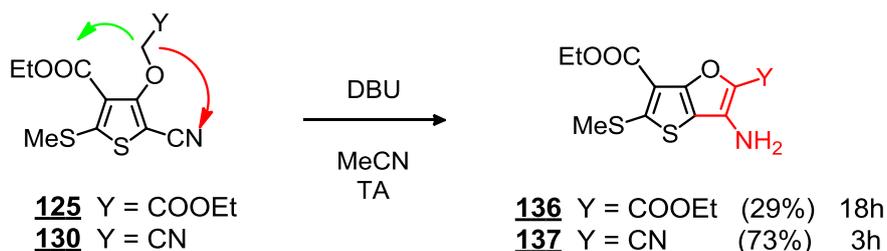


Schéma 27

En compétition avec un acétyle, la cyclocondensation est également observée sur le nitrile, formant dans chaque cas l'isomère 3-aminothiéno[3,4-*b*]furane. Ce résultat confirme la meilleure réactivité du nitrile vis-à-vis des groupements carbonyles (schéma 28).

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

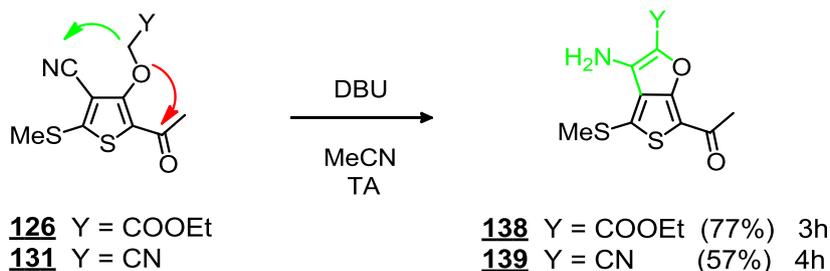


Schéma 28

Etudions maintenant le cas plus complexe où le thiophène est substitué par deux groupements cyano en position 2 et 4 (schéma 29).

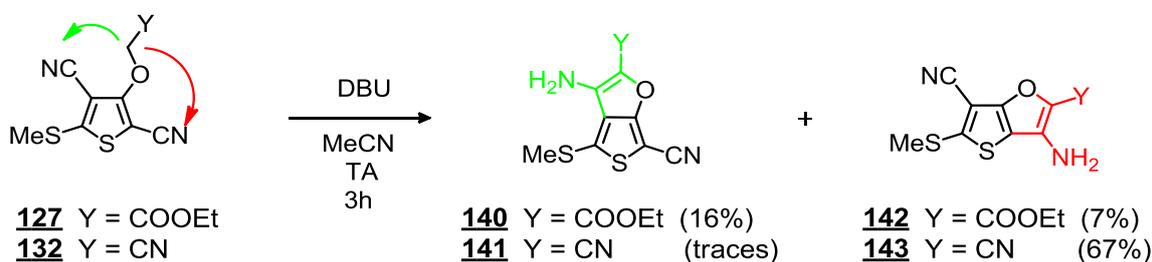


Schéma 29

Nous avons observé que les deux isomères étaient à chaque fois obtenus, toutefois l'un d'eux est formé en plus grande quantité. Comme nous obtenons un mélange d'aminothiénylofuranes, l'identification de l'isomère majoritairement obtenu ne peut pas être réalisée par la détection des bandes IR caractéristiques des groupements amino ou cyano. Nous avons envisagé dans un premier temps d'avoir recours à des techniques d'analyses telles que la cristallographie aux rayons X. Cependant, en dépit de nos efforts, aucun cristal viable pour une analyse aux rayons X n'a pu être obtenu. Nous nous sommes alors orientés vers la RMN 1D et 2D.

Afin d'appuyer les analyses qui vont suivre, nous avons, dans un premier temps, fait appel aux outils de la chimie théorique et numérique. Une des plus importantes utilisations des méthodes computationnelles est de déterminer les conformations des structures étudiées qui soient cohérentes avec les données expérimentales, en particulier les résultats RMN. Aussi, la géométrie de nos composés à leur état fondamental a été optimisée selon la procédure que nous allons maintenant décrire. Une première optimisation de la structure des composés **140** et **142** a été calculée directement à partir d'une méthode de mécanique moléculaire mise en

œuvre dans le logiciel Avogadro.¹⁴⁸ La relative flexibilité conformationnelle de nos molécules a permis de dégager plusieurs conformères de basse énergie. Cependant, nous nous sommes seulement intéressés à la libre rotation du groupement S-méthyle, qui est susceptible de conduire à un effet NOE par interaction avec le groupement amine. La deuxième étape de l'optimisation a donc été d'établir le profil des surfaces d'énergie potentielle par rotation de ce même groupe. Les résultats ont montré que parmi les structures calculées, les deux conformères de plus basse énergie étaient ceux ayant le groupement S-méthyle presque perpendiculaire au plan moyen de la molécule (figure 45). Ces conformères sélectionnés ont été finalement optimisés grâce au logiciel Gaussian 09¹⁴⁹ par la méthode B3LYP,¹⁵⁰ en utilisant la base 6-31G*¹⁵¹ et en incluant les effets de solvation via le modèle PCM¹⁵² (Polarized Continuum Model) avec le DMSO comme solvant.

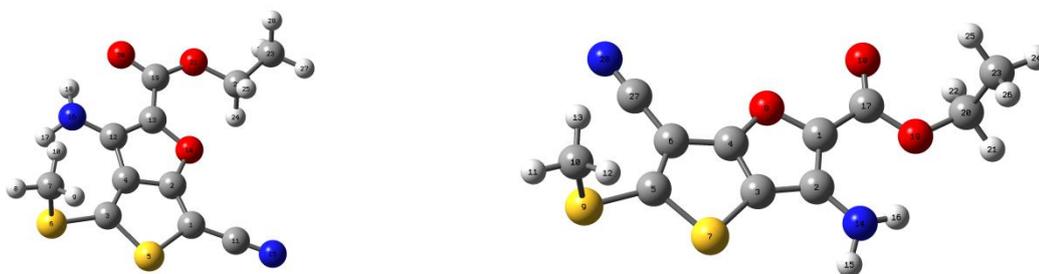


Figure 45 Structures optimisées des composés **140** (gauche) et **142** (droite)

A partir de ces structures optimisées, de nouveaux calculs ont été menés pour évaluer certaines propriétés magnétiques de nos molécules. En particulier, le blindage magnétique a été estimé grâce à la méthode GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) avec le niveau de

¹⁴⁸ Hanwell, M.; Curtis, D.; Lonie, D.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G., *Journal of Cheminformatics* **2012**, 4 (1), 17.

¹⁴⁹ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

¹⁵⁰ Becke, A. D., *The Journal of Chemical Physics* **1993**, 98 (7), 5648-5652.

¹⁵¹ Hariharan, P. C.; Pople, J. A., *Theoretica Chimica Acta* **1973**, 28 (3), 213-222.

¹⁵² Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J., *Chemical Physics Letters* **1996**, 255 (4-6), 327-335.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

théorie B3LYP(PCM) / 6-311+G(2d,p), en utilisant également le DMSO comme solvant. Les valeurs calculées ont été reportées sur la figure 46 (ci-dessous) afin de les comparer avec les valeurs expérimentales obtenues.

Pour procéder à l'identification des isomères, nous avons ensuite étudié les spectres de RMN du carbone. Chaque composé présentait des similarités avec les T32bF ou T34bF obtenus précédemment. Les tendances observées ont ensuite été comparées avec celles dégagées par calculs théoriques. Pour illustrer notre étude, nous présentons ici le cas des thiénofuranes **140** et **142**, comparés à **134** et **136** respectivement (figure 46).

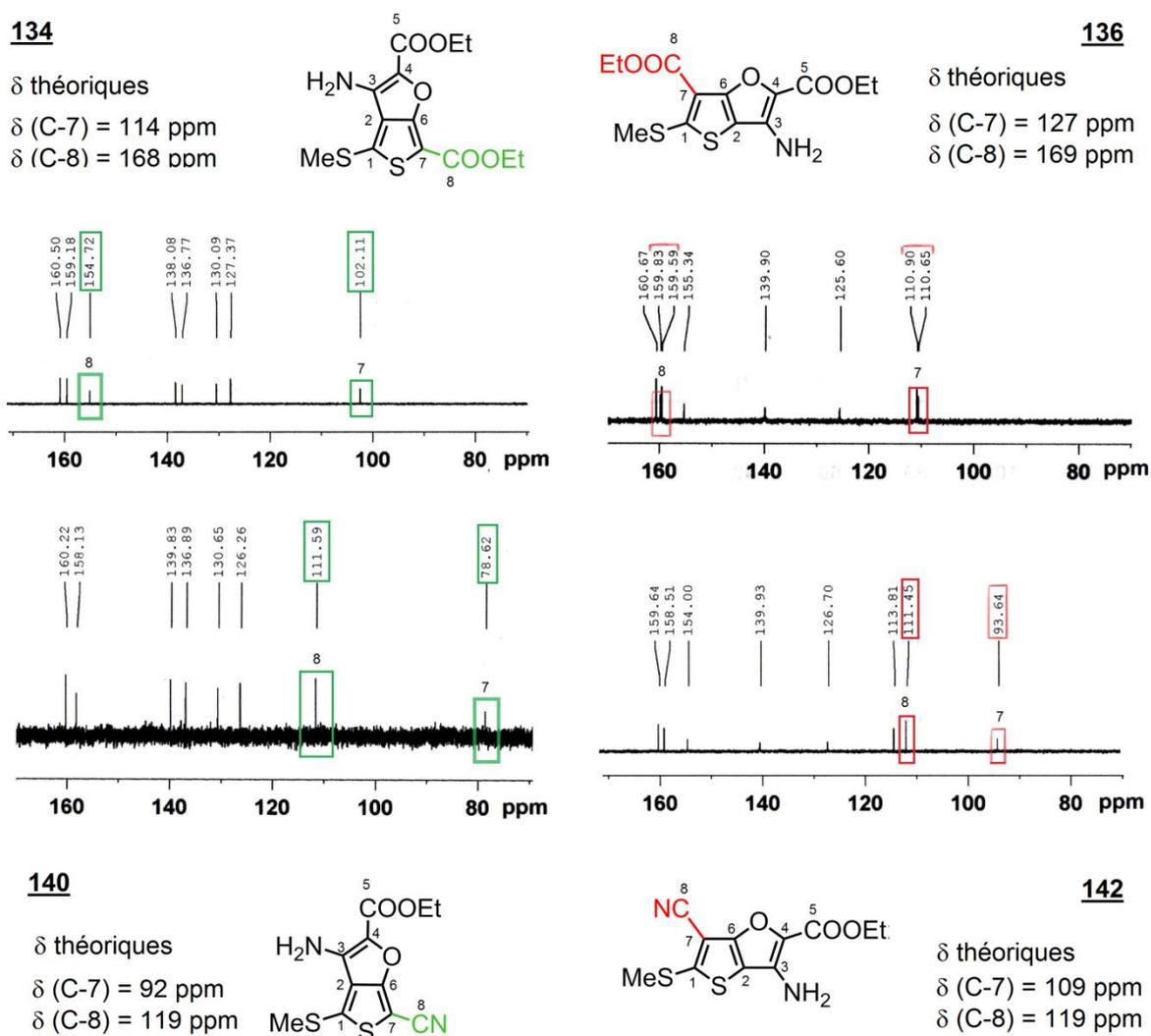


Figure 46 Spectre ^{13}C des composés **140** et **142** comparé à **134** et **136**.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

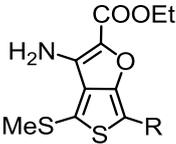
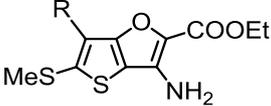
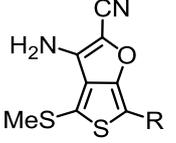
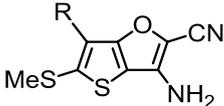
Regardons les composés **134** et **140**. Pour chacun de ces deux spectres, on retrouve les six mêmes signaux des carbones quaternaires du noyau aromatique (carbones 1-4, 6) et de l'ester (carbone 5), dont 4 sont situés entre 126ppm et 139ppm et les deux autres signaux entre 158ppm et 160ppm. Cette disposition similaire permet de mettre en valeur les deux seules différences : les signaux à 78ppm et 111ppm pour **140** et les signaux à 102ppm et 154ppm pour **134**. Cette observation est cohérente avec la structure de ces composés qui ne diffèrent que par deux carbones, à savoir le n°7 et n°8 (figure 46). Le carbone quaternaire n°8 de l'ester de **134** peut facilement être attribué au signal à 154ppm, le carbone n°7 est donc par défaut attribué au signal restant à 102ppm, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus par calculs, où le déplacement chimique de ce carbone est estimé relativement bas, $\delta = 114\text{ppm}$. Ensuite, nous savons d'après les calculs, que le carbone n°7 résonne dans des champs plus forts que le carbone n°8 auquel il est associé. Par conséquent, on peut en déduire que les signaux à 78ppm et 111ppm du composé **140** correspondent au carbone n°7 et n°8 respectivement. Nous avons ensuite transposé ces opérations aux composés **142** et **136**. On constate exactement le même phénomène : six signaux comparables correspondant à la structure commune (les 5 carbones quaternaires du noyau et celui de l'ester n°5), et deux autres signaux déplacés attribués aux carbones n°7 et n°8.

Cette étude a finalement été appliquée aux thiénofuranes **141**, et **143**. En les comparant avec leur analogues ester **135**, et **137** (respectivement), nous avons réalisé les mêmes observations, nous permettant ainsi d'identifier chacun des isomères obtenus.

La spectrométrie RMN du proton peut également être utilisée pour confirmer ces résultats. En effet, pour chacun des couples isomères connus, en passant du T32bF au T34bF on observe le déplacement du signal des protons de l'amine vers les champs forts (figure 46). Cette tendance est également vérifiée dans le cas des régioisomères inconnus **140/142** et **141/143**.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

134 R = COOEt	δ (NH ₂) = 5,98ppm	136 R = COOEt	δ (NH ₂) = 6,35ppm
138 R = C(O)Me	δ (NH ₂) = 5,15ppm	142 R = CN	δ (NH ₂) = 6,47ppm
140 R = CN	δ (NH ₂) = 6,11ppm		

135 R = COOEt	δ (NH ₂) = 6,44ppm	137 R = COOEt	δ (NH ₂) = 6,64ppm
139 R = C(O)Me	δ (NH ₂) = 6,49ppm	143 R = CN	δ (NH ₂) = 6,83ppm
141 R = CN	δ (NH ₂) = 6,59ppm		

Figure 47

Pour conclure cette étude, nous noterons que l'isomère majoritairement formé dans le cas de la condensation du composé **127** est le T34bF **140**, alors que c'est l'isomère T32bF **143** qui a été exclusivement obtenu dans le cas de la condensation du composé **132**.

Finalement, la dernière étape de notre étude nous a permis de vérifier la réactivité, ou plutôt « non-réactivité » du groupement ester dans les conditions réactionnelles testées. Deux essais de cyclisation ont été réalisés. Il s'avère que malgré un temps de réaction prolongé (jusque 7 jours), une élévation de la température ou même une augmentation du nombre d'équivalents de DBU additionnés (jusque 3 équivalents), aucun produit de condensation n'est isolé (schéma 30).

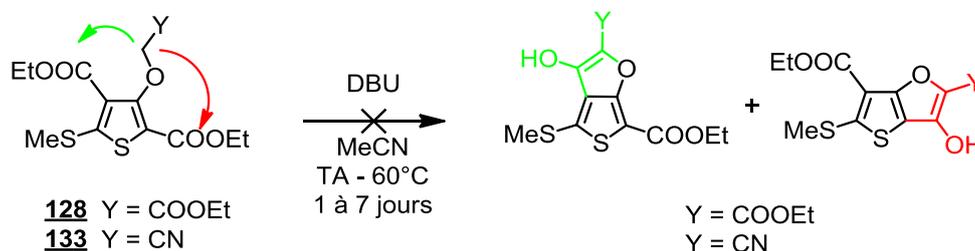


Schéma 30

Grâce à cette étude, nous avons pu établir des conditions réactionnelles permettant une condensation intramoléculaire de type Thorpe-Ziegler, chimiosélective sur le groupement nitrile. Ainsi, ce régio-contrôle est d'un grand intérêt car en choisissant judicieusement la

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

fonctionnalisation de nos substrats de départ, il est possible d'accéder sélectivement à l'isomère voulu, le 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane ou le 3-aminothiéno[3,4-*b*]furane.

III. Applications et dérivations possibles de ces hétérocycles polyfonctionnalisés : synthèse de triazines tricycliques

1. Bibliographie

Les travaux d'Eric Perspicace ont permis de révéler l'intérêt thérapeutique des triazines[1,2,3]. Effectivement, les premières sélénolotriazines et des thiénotriazines étudiées ont montré un potentiel biologique sur le VEGFR-2.¹⁸ La synthèse de leur analogue furo[1,2,3]triazine pourrait de ce fait générer une nouvelle classe de composés intéressants.

Dans la littérature, on trouve plusieurs références présentant la synthèse de thiénotriazines, de pyrrolotriazines, de thiazolotriazines ou même de sélénolotriazines. Cependant, on ne trouve aucune référence détaillant la synthèse ou même l'étude des furo[1,2,3]triazines. Afin d'accéder à nos cibles, nous avons donc décidé de transposer la méthode mise au point par Perspicace *et al.*¹⁸ sur nos 3-aminothiénofurane-2-carbonitriles.

2. Synthèse de la 4-chlorothiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine

Pour mettre au point la voie de synthèse des dérivés triaziniques, nous avons choisi de travailler à partir du composé **137**, tout d'abord parce que son rendement élevé permettait un rendement global bien plus intéressant que dans le cas de son isomère, et ensuite parce que nous avons constaté au cours des calculs 3D-QSAR que l'isomère T32bF présentait globalement un meilleur potentiel biologique que T34bF.

Les systèmes triaziniques[1,2,3] sont généralement obtenus via nitrosation de l'amine du substrat de départ par un nitrite.¹¹⁵ Le 3-amino-2-cyanofurane **137** est ainsi traité par du nitrite de sodium en milieu acide concentré. Le produit **144** est obtenu aisément après trituration du brut dans l'éther diéthylique (schéma 31).

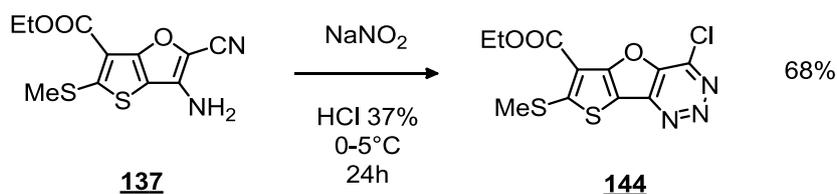


Schéma 31

3. Synthèse des dérivés urées

a. Stratégie multi-étapes

La fonctionnalisation de la chlorotriazine **144** est ensuite réalisée par substitution nucléophile aromatique par le *tert*-butyl(4-hydroxyphényl)carbamate **145** préalablement préparé selon les conditions décrites par Yamane *et al.*¹⁵³ à partir du 4-aminophénol. Le phénolate correspondant est formé par action de NaOH aqueux, puis est directement mis en contact avec la chlorotriazine **144** (schéma 32).

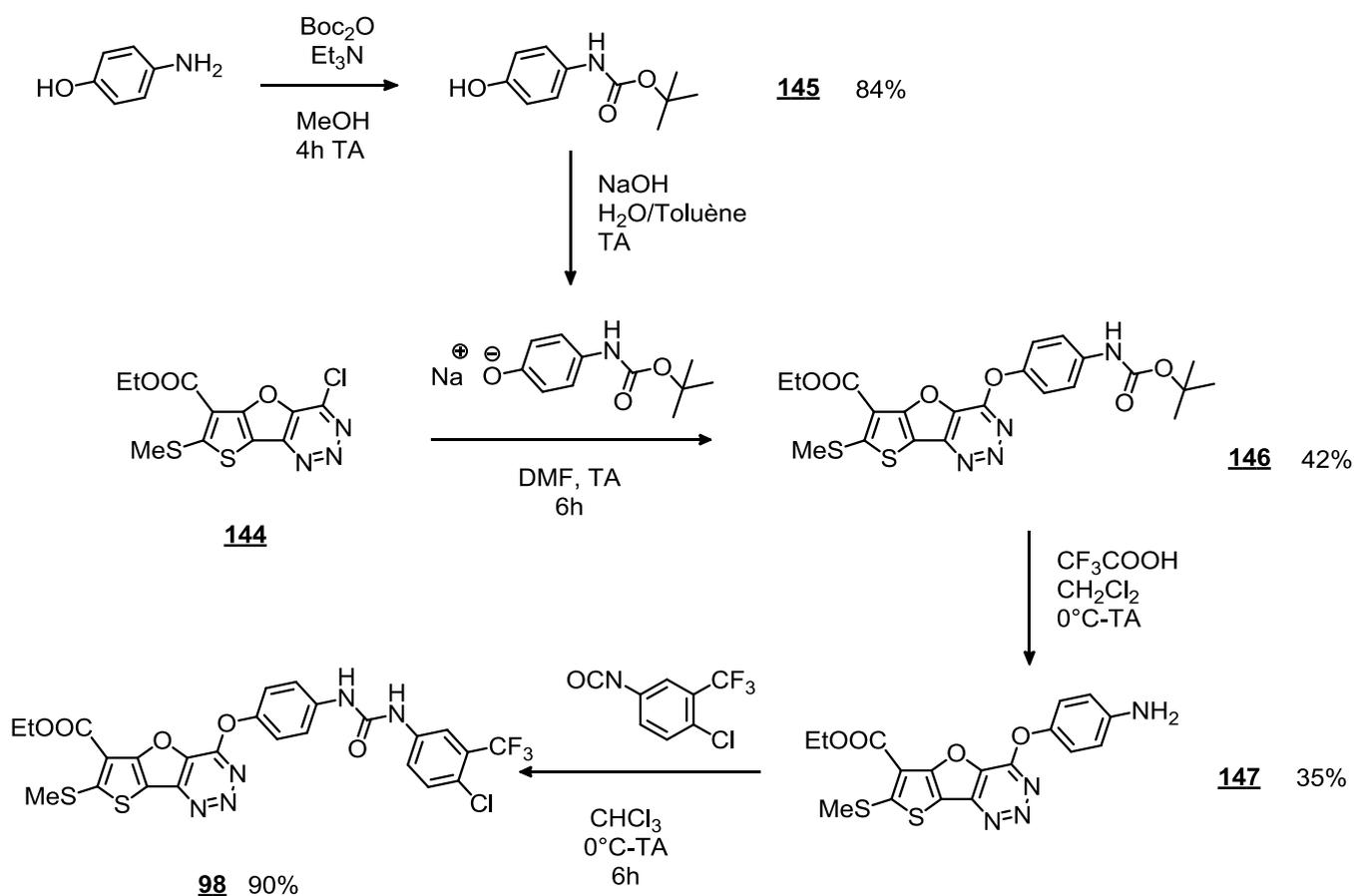


Schéma 32

Le produit de substitution **146** est isolé par chromatographie sur colonne avec un rendement modéré, puis est traité par de l'acide trifluoroacétique. L'amine **147** ainsi obtenue est également isolée par chromatographie avec un rendement de 35%. Enfin la dernière étape

¹⁵³ Yamane, T.; Hanaoka, K.; Muramatsu, Y.; Tamura, K.; Adachi, Y.; Miyashita, Y.; Hirata, Y.; Nagano, T., *Bioconjugate Chemistry* **2011**, 22 (11), 2227-2236.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

permettant l'accès à nos cibles correspond à la formation de l'urée par réaction de **147** avec les phénylisocyanates porteurs des modulations envisagées et présentées au chapitre II. Le protocole suivi est celui décrit par Garofalo *et al.*⁶⁶

Par cette méthode, la triazine fonctionnalisée **98** a été préparée en 3 étapes à partir de la chlorotriazine **144** avec un rendement global de 13%.

b. Stratégie convergente : application à la synthèse des composés **104** et **105**

Afin d'optimiser ces résultats, nous avons testé une voie de synthèse convergente. Nous présentons ici l'application à la préparation des composés **104** et **105**.

i. Préparation des 1-(4-hydroxyphényl)-3-phénylurées

Les 1-(4-hydroxyphényl)-3-phénylurées **148** et **149** ont été préparées selon le protocole décrit par Gieling *et al.*,¹⁵⁴ à partir du 4-aminophénol et des phénylisocyanates appropriés (schéma 33).

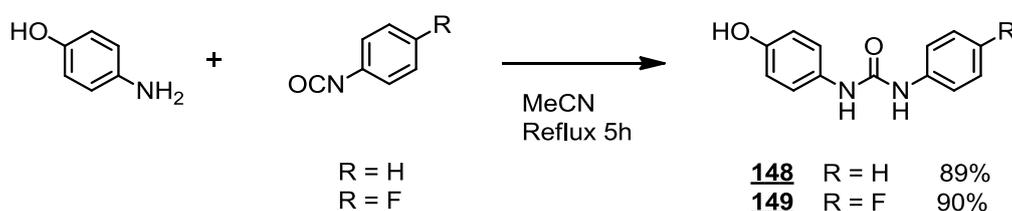


Schéma 33

ii. Substitution nucléophile aromatique : application à la préparation des composés **104** et **105**.

De même que pour les substitutions nucléophiles avec le carbamate, les urées **148** et **149** sont au préalable converties en phénolates par réaction avec NaOH_(aq.). Ces intermédiaires sont ensuite repris à température ambiante dans du DMF anhydre, puis additionnés à la chlorotriazine **144** selon la même procédure présentée plus haut (schéma 34).

¹⁵⁴ Gieling, R. G.; Babur, M.; Mamnani, L.; Burrows, N.; Telfer, B. A.; Carta, F.; Winum, J.-Y.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; Williams, K. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55 (11), 5591-5600.

Chapitre III Synthèse régiosélective de thiénofuranes

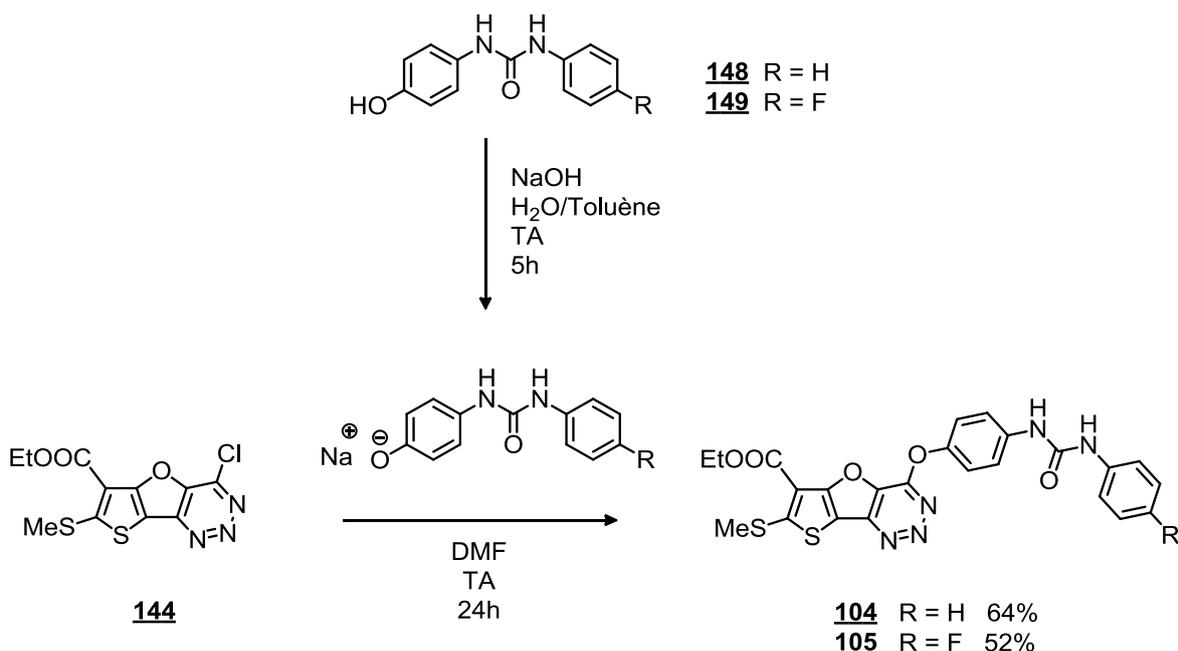


Schéma 34

Les molécules finales **104** et **105** sont ainsi obtenues dans de bons rendements. Contrairement au carbamate **146**, les groupements urées des composés **104** et **105** ont tendance à diminuer la solubilité de la molécule. En triturant dans un alcool et en filtrant à chaud, il est possible d'éliminer les impuretés et de récupérer les produits avec un meilleur rendement que dans le cas de la synthèse multi-étape.

c. Conclusion

Ainsi, parmi les deux stratégies testées, la voie convergente s'est révélée particulièrement efficace : en une seule étape les produits finaux sont obtenus avec de meilleurs rendements globaux que dans le cas de la stratégie séquentielle qui faisait intervenir 3 étapes et des purifications par chromatographie sur colonne.

Cette voie de synthèse étant basée sur la fonctionnalité ortho-amino-cyano des thiénofuranes, il est possible d'envisager l'application à l'isomère **135** et ainsi d'accéder à la série de triazines décrites au chapitre II.

IV. Conclusion

Au cours de ce projet de recherche, nous avons développé une méthode de synthèse chimiosélective d'une série de thiénofuranes. En menant une étude combinant chimie analytique et chimie computationnelle, il a été possible d'évaluer l'influence de l'isomérisie de ces composés sur leurs propriétés magnétiques, donnant ainsi des indications fiables pour l'identification de certains des isomères synthétisés.

Ces molécules hautement fonctionnalisées constituent des précurseurs de choix dans la synthèse d'hétérocycles polycycliques. Parmi les dérivés potentiels étudiés, une série inédite de thiénofuro[1,2,3]triazines a été synthétisée, après avoir été étudiée par les outils de la 3D-QSAR (chapitre II). Les deux méthodes mises au point sont basées sur des réactions simples faisant intervenir les divers groupements fonctionnels déjà présents.

Finalement, parmi les dérivés tricycliques modélisés au chapitre II, les thiénofuopyrimidines présentaient également un réel intérêt synthétique et un potentiel biologique non négligeable, puisque sur les onze composés présentant un pCI_{50} prédit supérieur à 8, cinq sont des pyrimidines. Toutefois, les divers essais de synthèse de fuopyrimidines réalisés à partir du thiénofurane **137** et basés sur les protocoles décrits dans la littérature¹⁵⁵ ont seulement permis d'accéder à l'intermédiaire 3-formamido-2-carbamyle-thiéno[3,2-*b*]furane **150** (schéma 35).

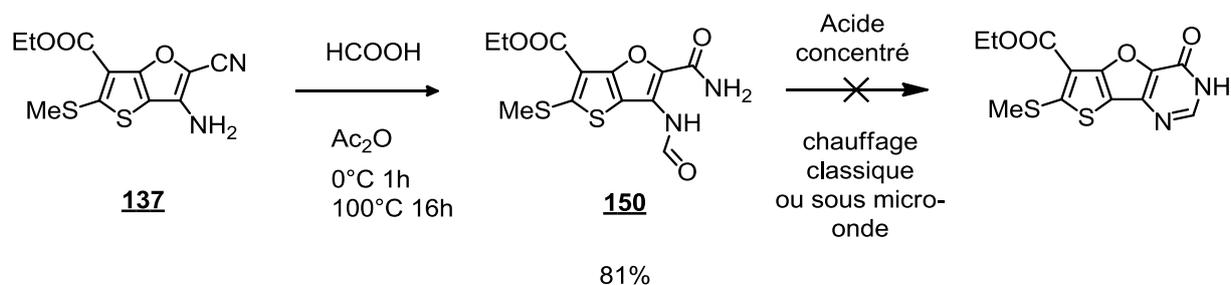


Schéma 35

Par manque de temps, la fermeture du cycle pyrimidinone et les fonctionnalisations envisagées n'ont pu être explorées. La chimie de cet hétérocycle sera néanmoins étudiée plus en détail dans le chapitre suivant. Les nouvelles voies d'accès qui y seront développées pourront apporter alors des pistes de réflexion pour la synthèse des dérivés pyrimidines.

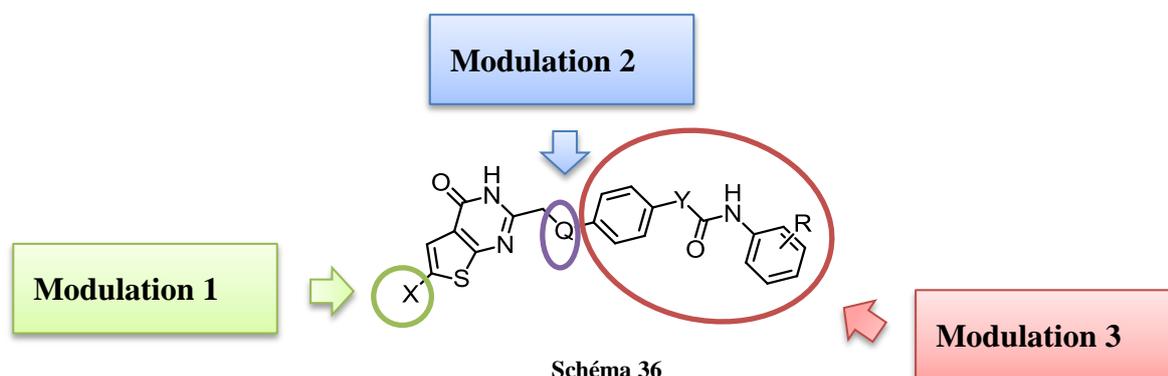
¹⁵⁵ Pyo, J. I.; Hwang, E. J.; Cheong, C. S.; Lee, S.-H.; Lee, S. W.; Kim, I. T.; Lee, S. H., *Synthetic Metals* **2005**, *155* (3), 461-463.

**CHAPITRE IV SYNTHÈSE DES
THIENOPYRIMIDIN-4(3*H*)-ONES ET LEURS
DERIVES.**

Chapitre IV Synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

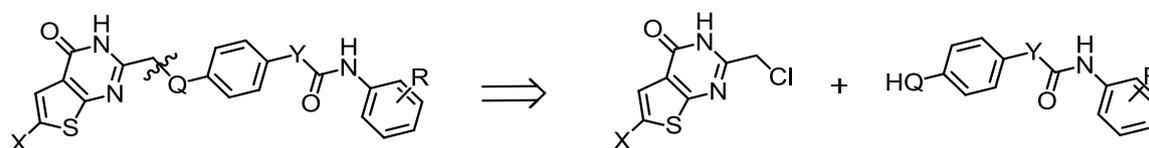
Comme nous l'avons présenté en fin de chapitre II, nous avons décidé d'étudier l'influence de plusieurs modulations du noyau thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one afin d'en optimiser le potentiel inhibiteur du VEGFR-2.

Rappelons rapidement ces modulations envisagées.



Premièrement, la **modulation 1** correspond à la fonctionnalisation de la position 6 du noyau thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone par un halogène ou un groupement aromatique. Ensuite, l'autre piste envisagée pour améliorer le potentiel inhibiteur de nos structures est l'extension de la chaîne latérale. Deux modulations sont donc considérées : un degré de liberté supplémentaire sera apporté par un hétéroatome Q (**modulation 2**), puis des motifs urées ou acétamides seront incorporés afin de permettre une interactivité avec la poche allostérique (**modulation 3**).

La synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones peut être abordée de diverses façons. Dans ce nouveau chapitre, nous présenterons deux méthodes de préparation possibles. La première correspond à une stratégie convergente : la 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidinone constituera le noyau de départ autour duquel s'articuleront les modulations envisagées : la fonctionnalisation de la position 6 et la substitution nucléophile en position 2 (schéma 37).



X = H, Halogène ou aromatique
Q = O; S; NH
Y = CH₂; NH
R = H; 4-F; 4-Cl,3-CF₃

Schéma 37 Rétrosynthèse voie convergente

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

Dans un deuxième temps, nous présenterons la méthode alternative qui a été étudiée. Comme nous le verrons, il est possible d'accéder à certaines de nos cibles selon une voie séquentielle à partir du 2-aminothiophène-3-carboxamide. L'intégration des fonctionnalisations envisagées sera étudiée à chaque étape de la synthèse (schéma 38).

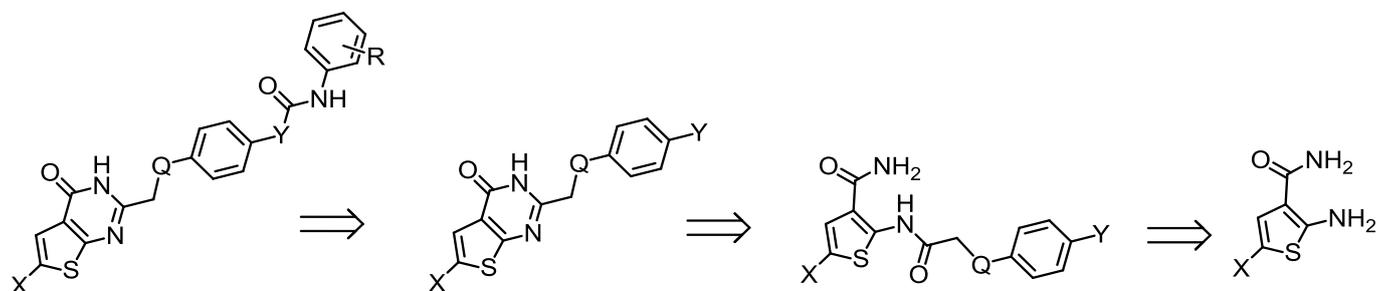


Schéma 38 Rétrosynthèse voie séquentielle

Chapitre IV Synthèse des thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

I. Bibliographie

Le motif thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-one est très présent dans des composés ayant des propriétés pharmaceutiques, comme par exemple des molécules au potentiel anti-microbien,¹⁵⁶ anti-cancéreux,^{157,158} inhibiteurs de diverses kinases,^{159,160,161} anti-VIH,¹⁶² anti-plaquettaire,¹⁶³ anti-H5-N1,¹⁶⁴ et anti-parasitaire (figure 48).¹⁶⁵

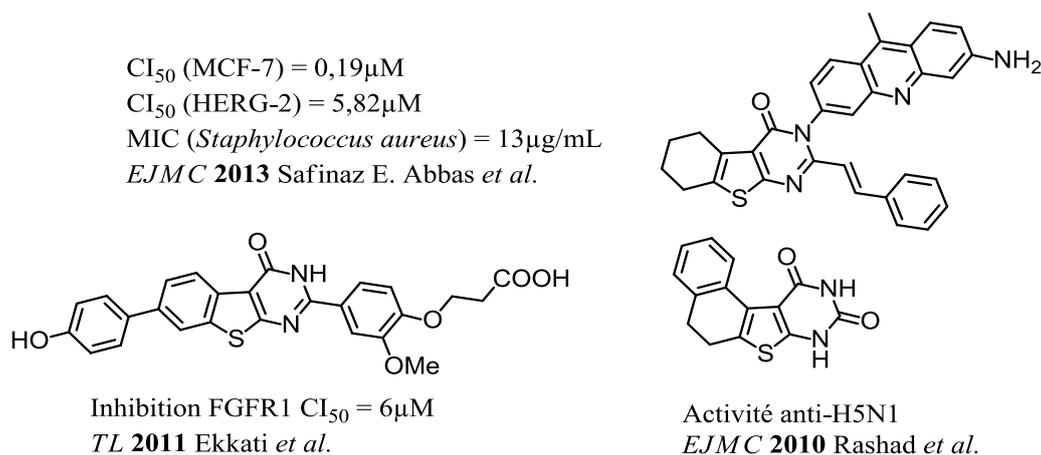


Figure 48 Quelques thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-ones ayant des activités biologiques

¹⁵⁶ a) Abbas, S. E.; Abdel Gawad, N. M.; George, R. F.; Akar, Y. A., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 65 (0), 195-204 ; b) El-Sayed, W. A.; Ali, O. M.; Zyada, R. A. F.; Mohamed, A. A.; Abdel-Rahman, A. A.-H., *Acta Poloniae Pharmaceutica & Drug Research* **2012**, 69 (3), 439-447 ; c) Chambhare, R. V.; Khadse, B. G.; Bobde, A. S.; Bahekar, R. H., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 38 (1), 89-100.

¹⁵⁷ Kandeel, M. M.; Mounir, A. A.; Refaat, H. M.; Kassab, A. E., *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2012**, 4 (3), 438-448.

¹⁵⁸ Lou, J.; Liu, Z.; Li, Y.; Zhou, M.; Zhang, Z.; Zheng, S.; Wang, R.; Li, J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (22), 6662-6666.

¹⁵⁹ Ekkati, A. R.; Mandiyan, V.; Ravindranathan, K. P.; Bae, J. H.; Schlessinger, J.; Jorgensen, W. L., *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (17), 2228-2231.

¹⁶⁰ a) Ravindranathan, K. P.; Mandiyan, V.; Ekkati, A. R.; Bae, J. H.; Schlessinger, J.; Jorgensen, W. L., *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 53 (4), 1662-1672 ; b) Sun, H.-P.; Zhu, J.; Chen, F.-H.; Zhang, S.-L.; Zhang, Y.; You, Q.-D., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (9), 3942-3952.

¹⁶¹ Urich, R.; Wishart, G.; Kiczun, M.; Richters, A.; Tidten-Luksch, N.; Rauh, D.; Sherborne, B.; Wyatt, P. G.; Brenk, R., *ACS Chemical Biology* **2013**, 8 (5), 1044-1052.

¹⁶² Masaoka, T.; Chung, S.; Caboni, P.; Rausch, J. W.; Wilson, J. A.; Taskent-Sezgin, H.; Beutler, J. A.; Tocco, G.; Le Grice, S. F. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 56 (13), 5436-5445.

¹⁶³ Dupin, J. P.; Gryglewski, R. J.; Gravier, D.; Hou, G.; Casadebaig, F.; Swies, J.; Chlopicki, S., *Journal of Physiology and Pharmacology* **2002**, 53 (4), 625-634.

¹⁶⁴ Rashad, A. E.; Shamroukh, A. H.; Abdel-Megeid, R. E.; Mostafa, A.; El-Shesheny, R.; Kandeil, A.; Ali, M. A.; Banert, K., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (11), 5251-5257.

¹⁶⁵ Mavrova, A. T.; Vuchev, D.; Anichina, K.; Vassilev, N., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (12), 5856-5861.

Chapitre IV Synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

Baker *et al.* furent les premiers à proposer une voie de synthèse de l'isomère thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone,¹⁶⁶ tandis que Robba *et al.* ont travaillé sur des méthodologies de synthèse de l'autre isomère, la thiéno[3,2-*d*]pyrimidinone.¹⁶⁷

Les voies de synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones décrites dans la littérature sont principalement développées à partir de l'amide de Gewald ou de l'équivalent ester ou carbonitrile. La formation du cycle pyrimidinone est réalisée en une ou deux étapes dans des conditions classiques de chauffage ou sous micro-onde, en présence de formamide,^{158,161,168,169} de formamidine,¹⁷⁰ d'aldéhydes,^{159,171} ou de carbonitriles (schéma 39).^{165,172}

¹⁶⁶ Baker, B. R.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; McEvoy, F. J.; Williams, J. H., *The Journal of Organic Chemistry* **1953**, 18 (2), 133-137.

¹⁶⁷ a) Robba, M., *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Série C, Sciences chimiques* **1967**, 264 (2), 207 ; b) Robba, M.; Lecomte, J. M.; Sévricourt, M. C. D., *Tetrahedron* **1971**, 27 (2), 487-499.

¹⁶⁸ McClellan, W. J.; Dai, Y.; Abad-Zapatero, C.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Glaser, K. B.; Magoc, T. J.; Marcotte, P. A.; Osterling, D. J.; Stewart, K. D.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (18), 5620-5624.

¹⁶⁹ Wu, C.-H.; Coumar, M. S.; Chu, C.-Y.; Lin, W.-H.; Chen, Y.-R.; Chen, C.-T.; Shiao, H.-Y.; Rafi, S.; Wang, S.-Y.; Hsu, H.; Chen, C.-H.; Chang, C.-Y.; Chang, T.-Y.; Lien, T.-W.; Fang, M.-Y.; Yeh, K.-C.; Chen, C.-P.; Yeh, T.-K.; Hsieh, S.-H.; Hsu, J. T. A.; Liao, C.-C.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P., *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 53 (20), 7316-7326.

¹⁷⁰ a) Zhang, X.; Zhou, X.; Kisliuk, R. L.; Piraino, J.; Cody, V.; Gangjee, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, 19 (11), 3585-3594 ; b) Gopalsamy, A.; Shi, M.; Hu, Y.; Lee, F.; Feldberg, L.; Frommer, E.; Kim, S.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Mallon, R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (8), 2431-2434.

¹⁷¹ a) Kassab, A. E.; Gedawy, E. M., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 63 (0), 224-230 ; b) Dzhavakhishvili, S. G.; Gorobets, N. Y.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Groth, U. M., *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, 11 (3), 508-514.

¹⁷² Golub, A. G.; Bdzhola, V. G.; Briukhovetska, N. V.; Balanda, A. O.; Kukharenko, O. P.; Kotey, I. M.; Ostrynska, O. V.; Yarmoluk, S. M., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (3), 870-876.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

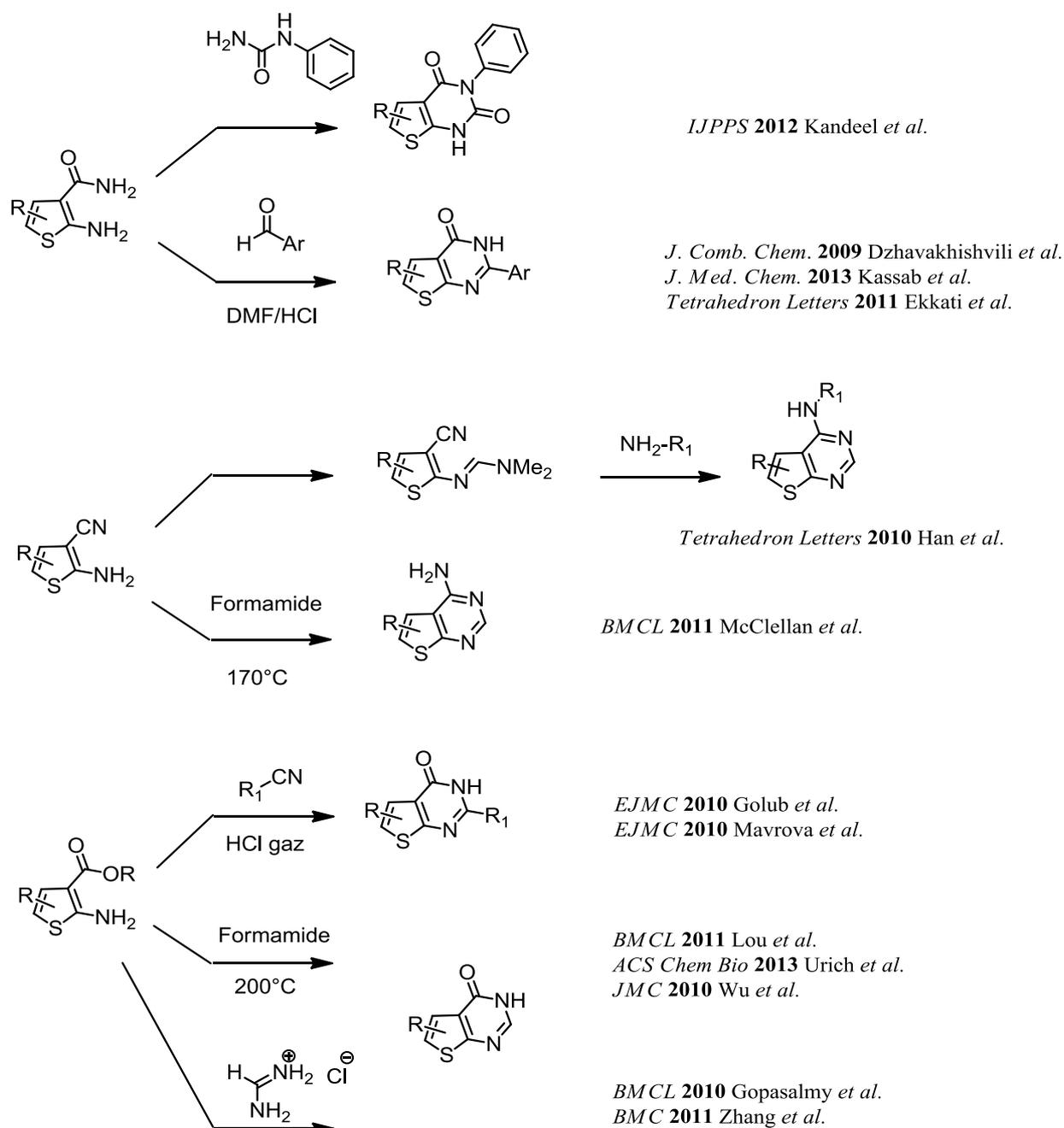


Schéma 39 Méthodes usuelles de synthèse de thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

II. Stratégie de synthèse convergente

Avant de développer les différentes méthodes de fonctionnalisation permettant les modulations cibles décrites au chapitre II, nous avons concentré nos efforts sur la synthèse du noyau de nos structures, à savoir le synthon 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one.

1. Voie d'accès au synthon de départ : 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one

a. Bibliographie

Les méthodes courantes de préparation des 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidinones sont mises au point à partir de l'amide de Gewald ou de l'équivalent ester.¹⁷³ La cyclisation est réalisée en milieu acide en faisant réagir le 2-aminothiophène avec le chlorure de chloroacétyle^{174,175} ou le chloroacétonitrile.^{173,176} La thiénoypyrimidinone peut être obtenue après chauffage classique ou micro-onde,¹⁷⁷ en une ou deux étapes (schéma 40).

¹⁷³ Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Pathak, U. S.; Ananthan, S.; Bhadti, V. S.; Ullas, G. V.; Jain, K. S.; Rathod, I. S.; Talati, D. S.; Doshi, N. H., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1984**, 21 (2), 375-380.

¹⁷⁴ a) Kanawade, S. B.; Patil, S. P.; Nikam, P. S.; Gangurde, S. A.; Jachak, M. N.; Toche, R. B., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2012**, 49 (2), 363-369 ; b) Patil, S.; Kazi, M.; Kanawade, S.; Nikam, P.; Jachak, M.; Toche, R., *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2012**, 143 (2), 317-323.

¹⁷⁵ Ameen, M. A.; Karsten, S.; Liebscher, J., *Tetrahedron* **2010**, 66 (12), 2141-2147.

¹⁷⁶ a) Romashov, L. V.; Zeifman, A. A.; Zakharenko, A. L.; Novikov, F. N.; Stroilov, V. S.; Stroganov, O. V.; Chilov, G. G.; Khodyreva, S. N.; Lavrik, O. I.; Titov, I. Y.; Svitan'ko, I. V., *Mendeleev Communications* **2012**, 22 (1), 15-17 ; b) Jain, K. S.; Bariwal, J. B.; Phoujdar, M. S.; Nagras, M. A.; Amrutkar, R. D.; Munde, M. K.; Tamboli, R. S.; Khedkar, S. A.; Khiste, R. H.; Vidyasagar, N. C.; Dabholkar, V. V.; Kathiravan, M. K., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 46 (2), 178-185.

¹⁷⁷ Dudhe, P.; Jain, K.; Raskar, V.; Deodhe, A.; Patel, J.; Phoujdar, M.; Kathiravan, M., *Medicinal Chemistry Research* **2013**, 22 (8), 3719-3727.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

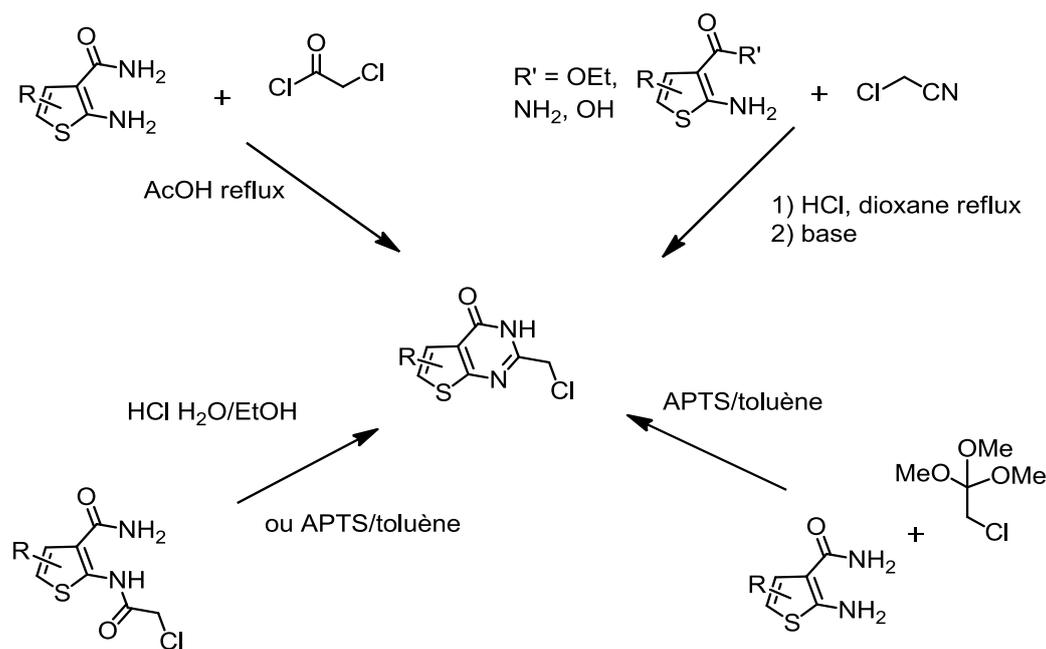


Schéma 40 Méthodes de synthèse des 2-chlorométhylthiéno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones

b. Synthèse du synthon 2-chlorométhylthiéno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one 153

Dans le cadre de notre synthèse, nous avons travaillé à partir du 2-aminothiophène-3-carboxamide, qui après réaction avec le chlorure de chloroacétyle est cyclisé pour former la pyrimidinone.

Le thiophène de départ est préparé selon le protocole mis au point par Hesse *et al.*⁵ On fait réagir le 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane avec le 2-cyanoacétamide en condition basique dans le méthanol et en présence d'une quantité catalytique de DMF. La synthèse micro-onde offre un gain de temps considérable et permet d'obtenir notre produit avec de bons rendements et suffisamment pur pour qu'il puisse être engagé directement dans l'étape suivante (schéma 41).

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

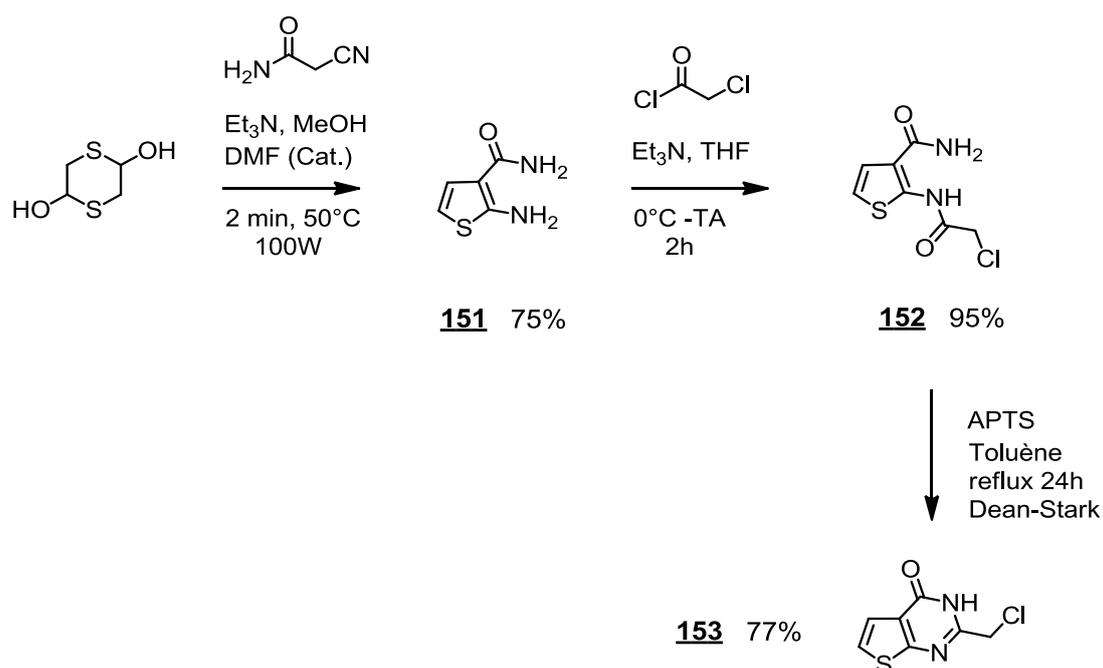


Schéma 41

Le 2-aminothiophène **151** réagit ensuite avec le chlorure de chloroacétyle en présence de triéthylamine pour donner l'acétamide correspondant. Là encore les conditions réactionnelles permettent d'obtenir le produit avec de bons rendements.

La dernière étape correspond à la formation du cycle pyrimidinone. Les conditions décrites par Ameen *et al.*¹⁷⁵ ont permis d'obtenir des thiénoypyrimidinones à partir de 2-(2-chloroacétamido)thiophène-3-carboxamides fonctionnalisés avec des rendements raisonnables. Notre intermédiaire **152** est traité selon les mêmes conditions, à savoir par l'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) et est porté à reflux pendant 24 heures dans le toluène. Enfin, l'utilisation du montage Dean-Stark permet l'élimination de l'eau formée au cours de la déshydratation.

Par cette voie de synthèse, nous avons pu préparer la 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3H)-one **153** en trois étapes à partir du 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane commercial avec un rendement global de 55%.

Chapitre IV Synthèse des thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

2. Halogénéation de la position 6 de la thiéno[2,3-d]pyrimidinone

Les dérivés halogénés sont connus pour constituer d'excellents précurseurs pour des couplages pallado-catalysés. Ces réactions peuvent s'avérer être une méthodologie efficace de fonctionnalisation des hétérocycles comme les thiophènes et les thiéno[2,3-d]pyrimidines. Par exemple, McClellan *et al.* ont réalisé un couplage sur leurs 2-aminothiophène-3-carbonitriles de départ, avant de former le cycle pyrimidinone (schéma 42).¹⁶⁸

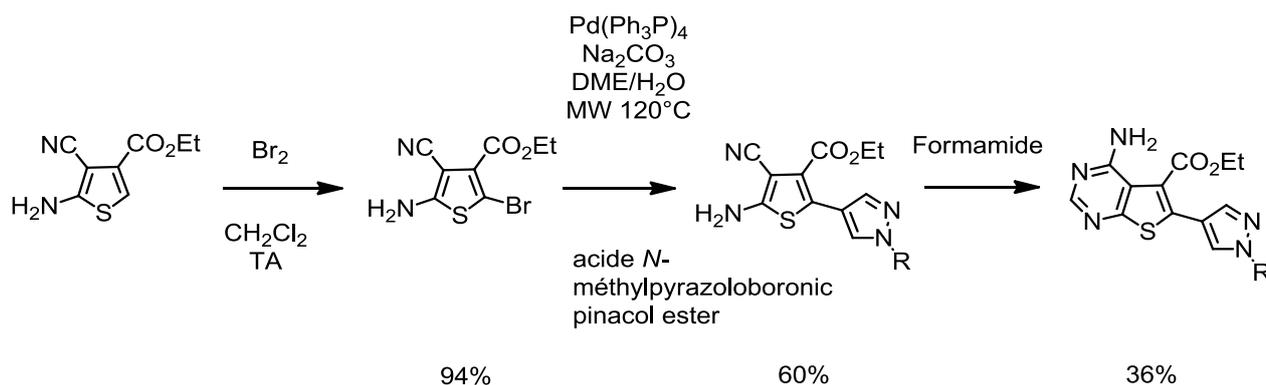


Schéma 42

D'autres équipes, au contraire, ont développé des méthodes de couplage directement sur le dérivé halogéné de la thiéno[2,3-d]pyrimidine. Si la fonctionnalisation des positions C-5¹⁷⁸ et C-4¹⁷⁹ a fait l'objet de plusieurs études, c'est la position C-6 qui constitue le site privilégié de couplage type Suzuki (schéma 43).^{110,180}

¹⁷⁸ Leung, C.-Y.; Langille, A. M.; Mancuso, J.; Tsantrizos, Y. S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, 21 (8), 2229-2240.

¹⁷⁹ Bugge, S.; Kaspersen, S. J.; Sundby, E.; Hoff, B. H., *Tetrahedron* **2012**, 68 (45), 9226-9233.

¹⁸⁰ a) Jang, M.-Y.; Jonghe, S. D.; Belle, K. V.; Louat, T.; Waer, M.; Herdewijn, P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (3), 844-847 ; b) Han, J.; Sundby, E.; Hoff, B. H., *Journal of Fluorine Chemistry* **2013**, 153 (0), 82-88 ; c) Shook, B. C.; Charavarty, D.; Barbay, J. K.; Wang, A.; Leonard, K.; Alford, V.; Powell, M.; Beauchamp, D. A.; Rassnick, S.; Scannevin, R.; Carroll, K.; Wallace, N.; Croke, J.; Ault, M.; Lampron, L.; Westover, L.; Rhodes, K.; Jackson, P. F., *MedChemComm* **2011**, 2 (10), 950-965 ; d) Shook, B. C.; Chakravarty, D.; Barbay, J. K.; Wang, A.; Leonard, K.; Alford, V.; Powell, M. T.; Rassnick, S.; Scannevin, R. H.; Carroll, K.; Wallace, N.; Croke, J.; Ault, M.; Lampron, L.; Westover, L.; Rhodes, K.; Jackson, P. F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, 23 (9), 2688-2691.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

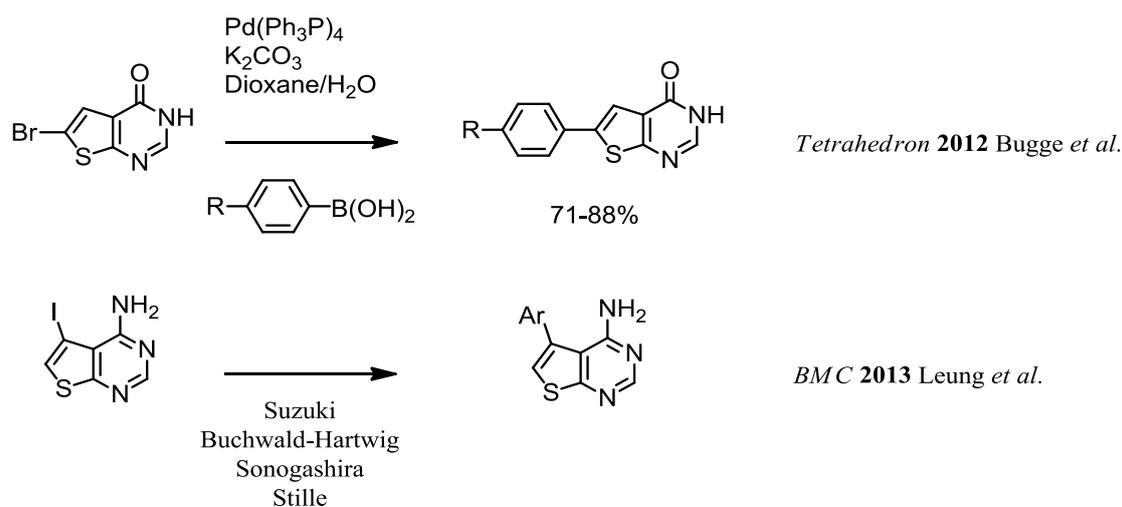


Schéma 43

D'autre part, l'incorporation d'halogènes est une technique couramment utilisée dans le développement de molécules à visée thérapeutique. On a pu souligner notamment leur contributions lipophiles et stériques, mais également les interactions stabilisantes non-négligeables qu'ils sont susceptibles d'apporter.¹⁸¹ Et effectivement, les résultats de la modélisation 3D-QSAR présentés au chapitre II ont montré que plusieurs des cibles iodées en position 6 affichaient des activités inhibitrices du VEGFR-2 très prometteuses (composés **29**, **31**, **38** et **40**).

Nous nous sommes dès lors intéressés aux voies d'accès aux dérivés halogénés du synthon **153**.

a. Accès à la 6-iodo-2-chlorométhylthiéno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one **155**

L'iodation des composés aromatiques est connue pour être plus difficile que la chloration ou la bromation, principalement à cause de la faible réactivité de l'iode vis-à-vis des substitutions électrophiles aromatiques. Pour accéder aux dérivés iodés, il faut souvent avoir recours à des synthèses multi-étapes, notamment celles impliquant la réaction de Sandmeyer ou bien l'utilisation de forts agents oxydants combinés à de forts acides.¹⁸² Dans la littérature, les

¹⁸¹ Lu, Y.; Liu, Y.; Xu, Z.; Li, H.; Liu, H.; Zhu, W., *Expert Opinion on Drug Discovery* **2012**, 7 (5), 375-383.

¹⁸² Merkushev, E. B., *Synthesis* **1988**, (12), 923-937.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

quelques exemples d'iodation de la position 6 de thiénoypyrimidines ont été réalisés avec le système n-BuLi/I₂.^{110,183} Cependant, appliquées à notre système, ces conditions n'ont montré aucune réactivité. Nous avons également effectué un test d'iodation avec NIS, mais sans succès. Seul le produit de départ a été récupéré.

En nous inspirant des travaux de McClellan *et al*, nous avons travaillé en parallèle sur l'halogénéation du thiophène **152**, dont la réactivité est supposée similaire à **153**. Après avoir observé les mêmes échecs lors des essais d'iodation avec NIS ou n-BuLi/I₂, nous nous sommes orientés vers une méthode moins commune décrite par Stephens *et al.*,¹⁸⁴ qui utilisait un système diiode/nitrate d'argent sur des thiophène-2-carboxamides (schéma 44).

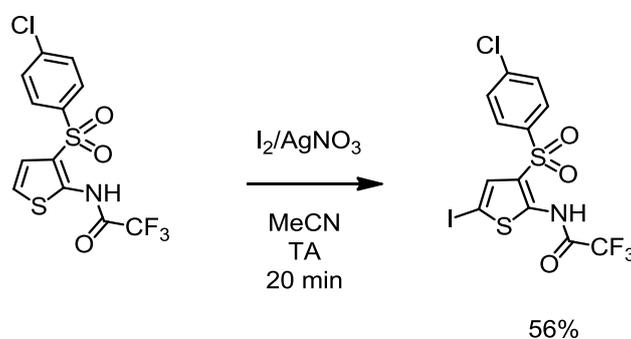


Schéma 44

Le système I₂/Ag(I) avait déjà été décrit dans les travaux d'Hathaway *et al.*,¹⁸⁵ puis a été repris plus récemment dans une iodation sans solvant¹⁸⁶ et dans l'halogénéation de 1-amino-8H-indéno-[1,2-*c*]thiophène-8-ones.¹⁸⁷ Si les mécanismes exacts de cette substitution électrophile aromatique sont méconnus à ce jour, on peut tout de même supposer que le moteur de la réaction est la polarisation de la liaison I-I par action des ions Ag⁺ et

¹⁸³ Theoclitou, M. E.; Aquila, B.; Block, M. H.; Brassil, P. J.; Castriotta, L.; Code, E.; Collins, M. P.; Davies, A. M.; Deegan, T.; Ezhuthachan, J.; Filla, S.; Freed, E.; Hu, H.; Huszar, D.; Jayaraman, M.; Lawson, D.; Lewis, P. M.; Nadella, M. V.; Oza, V.; Padmanilayam, M.; Pontz, T.; Ronco, L.; Russell, D.; Whitston, D.; Zheng, X., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (19), 6734-6750.

¹⁸⁴ Stephens, C. E.; Felder, T. M.; Sowell Sr, J. W.; Andrei, G.; Balzarini, J.; Snoeck, R.; De Clercq, E., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 9 (5), 1123-1132.

¹⁸⁵ Hathaway, B. A.; Taylor, B. E.; Wittenborn, J. S., *Synthetic Communications* **1998**, 28 (24), 4629-4637.

¹⁸⁶ Yusubov, M. S.; Tveryakova, E. N.; Krasnokutskaya, E. A.; Perederyna, I. A.; Zhdankin, V. V., *Synthetic Communications* **2007**, 37 (8), 1259-1265.

¹⁸⁷ Aurelio, L.; Valant, C.; Flynn, B. L.; Sexton, P. M.; White, J. M.; Christopoulos, A.; Scammells, P. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 53 (18), 6550-6559.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

précipitation d'iodure d'argent insoluble. Ces conditions réactionnelles plus douces présentent l'avantage d'un temps de réaction court (30 minutes), la possibilité de travailler à température ambiante et l'élimination facile du précipité insoluble d'iodure d'argent formé au cours de la réaction.

En appliquant ces conditions opératoires à notre intermédiaire thiophène-dicarboxamide **152**, il est possible d'obtenir le dérivé iodé dans d'excellents rendements (schéma 45).

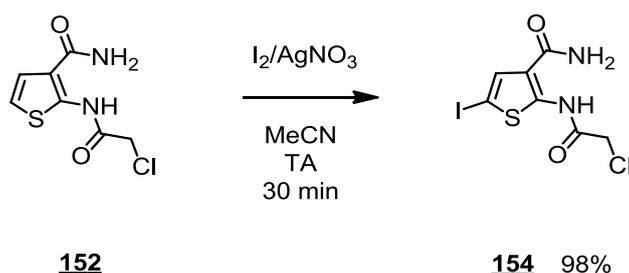


Schéma 45

Au vu de ces résultats prometteurs, nous avons appliqué ce système réactionnel à la thiénoypyrimidinone **153**. Nous avons dû toutefois légèrement modifier les conditions d'addition : du méthanol a été rajouté et l'addition a été réalisée à 50°C afin de permettre la solubilisation totale de **153**. Par cette méthode, il est possible d'obtenir le dérivé iodé **155** avec un rendement acceptable (schéma 46).

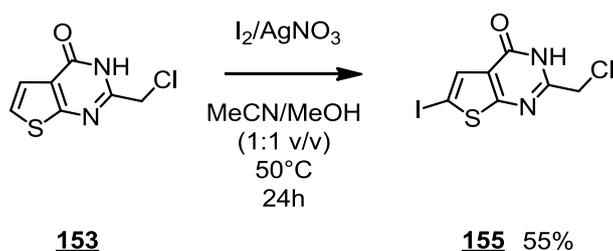


Schéma 46

Dans l'optique d'optimiser le rendement global de la synthèse du composé **155**, nous avons voulu tester la cyclisation de **154** dans les conditions définies au paragraphe II.1.b (voir page - 113 -). Un mélange 1 : 2 du composé iodé cyclisé et du composé cyclisé dé-iodé a été obtenu avec un rendement plutôt modéré (35%). Les conditions assez drastiques de la cyclocondensation semblent favoriser la réversibilité de l'iodation.¹²⁹ Cette méthode a finalement été écartée (schéma 47).

Chapitre IV Synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

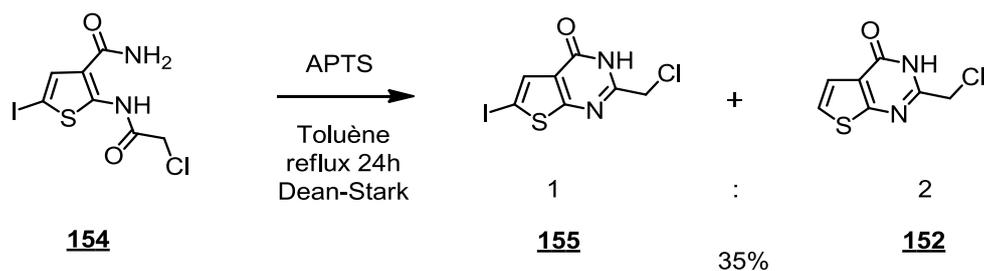


Schéma 47

b. Accès à la 6-bromo-2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one **156**

Nous avons préparé le dérivé bromé de notre synthon thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone. Les premiers essais réalisés avec le système Br_2/AcOH ont généré des mélanges de produits mono et di-bromés. Terauchi *et al.*¹⁸⁸ ou même Sham *et al.*¹⁸⁹ avaient déjà montré que la mono-substitution était délicate. En utilisant un seul équivalent et avec un temps de réaction court, il est possible d'obtenir le produit mono-bromé mais avec un taux de conversion réduit ; après traitement une partie du produit de départ a été effectivement récupéré. Nous avons alors préféré travailler avec le N-bromosuccinimide (NBS), qui nous a permis de synthétiser avec de bons rendements et de manière sélective le produit mono-bromé **156** (schéma 48).

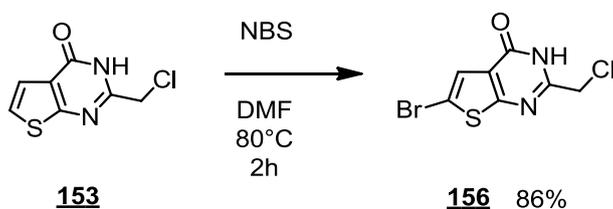


Schéma 48

Ainsi en 3 étapes, il est possible d'accéder à la thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones **153** avec un rendement global de 55%. Les dérivés halogénés **155** et **156** ont ensuite été synthétisés en une étape supplémentaire, avec des rendements globaux de 30% et 47% respectivement. A partir de ces précurseurs, diverses fonctionnalisations sont envisageables pour accéder aux composés étudiés au chapitre II.

¹⁸⁸ Terauchi, J.; Kuno, H.; Ara, H.; Oki, H.; Sato, K. *WO2005105760(A1)* **2005**.

¹⁸⁹ Sham, H. L.; Konradi, A. W.; Hom, R. K.; Probst, G. D.; Bowers, S.; Truong, A.; Neitz, J. R.; Sealy, J.; Toth, G. *WO2005105760(A1)* **2010**.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

3. Modulation de la chaîne latérale : série urées

L'analyse 3D-QSAR présentée au chapitre II nous avait révélé qu'une grande majorité des composés les plus prometteurs étaient fonctionnalisés par le motif diphenylurée. Nous nous sommes alors consacrés, dans un premier temps, à l'étude des différentes voies de synthèse de ces cibles.

En considérant que les motifs diphenylurées sont classiquement obtenus par réaction entre un dérivé aniline et un phénylisocyanate, il est envisageable de préparer ces composés selon deux méthodes. La première méthode (**méthode A**) consiste à substituer le chlore des synthons **153**, **155** et **156**, par une aniline, un phénol ou un thiophénol fonctionnalisés en *para* avec un groupement amino, sur lequel sera construit dans une deuxième étape l'urée (schéma 49).

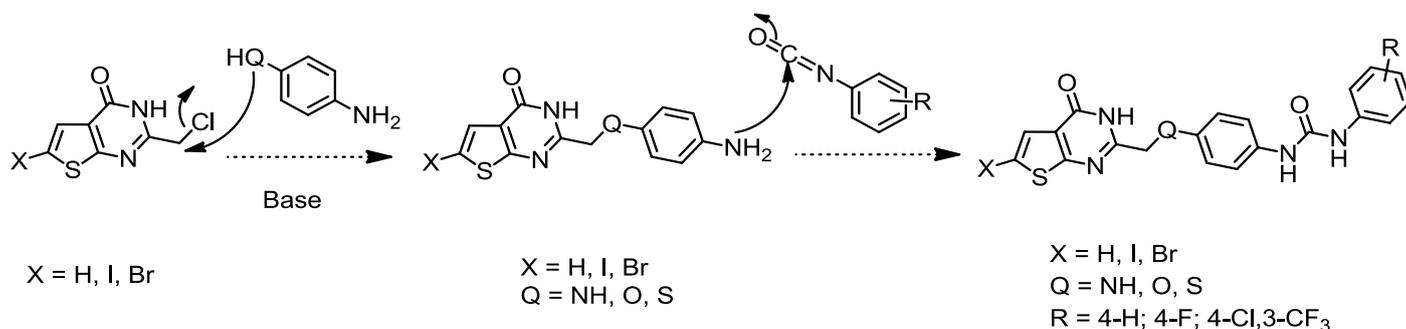


Schéma 49 Méthode A

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

La **méthode B**, qui correspond le mieux à la stratégie convergente recherchée, reviendrait à introduire directement le groupement diphenylurée préalablement synthétisé (schéma 50).

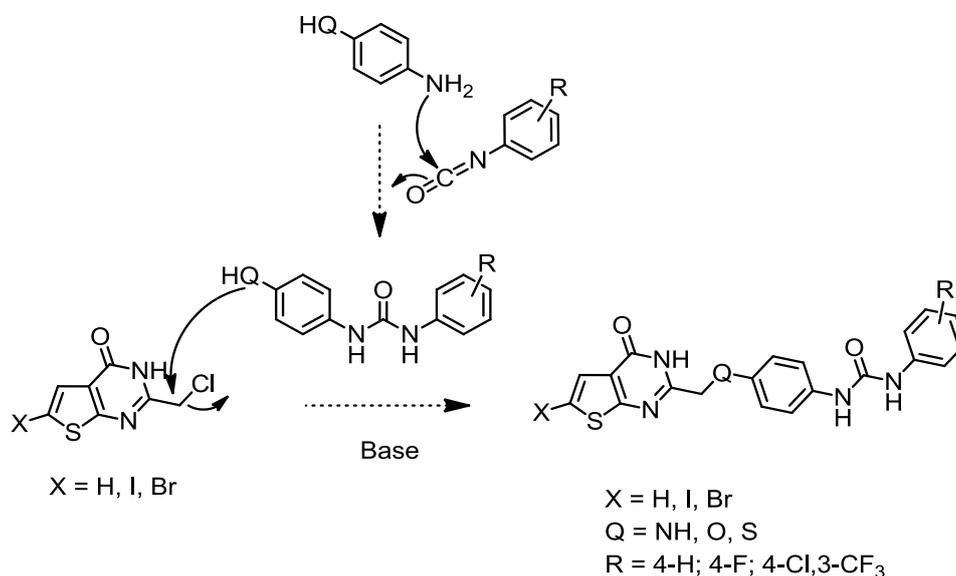


Schéma 50 **Méthode B**

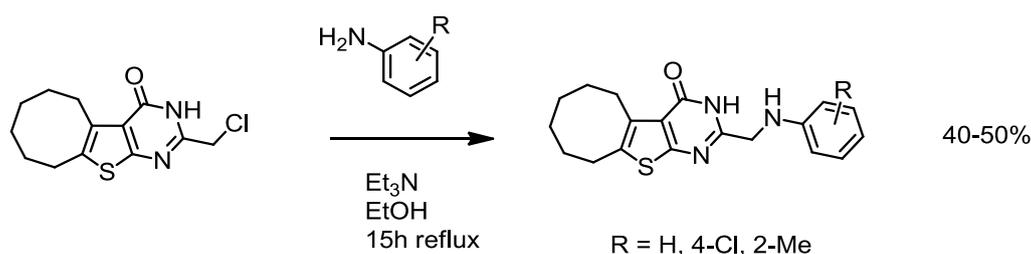
Cependant, nous avons constaté lors des essais de substitutions nucléophiles, une réactivité inattendue avec la dimérisation des 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidinones. Aussi, afin de limiter la consommation inutile des isocyanates, nous avons mis au point les conditions réactionnelles des substitutions nucléophiles dans le cadre de la **méthode A**. Puis nous avons appliqué ces conditions optimisées à la **méthode B**.

a. Bibliographie

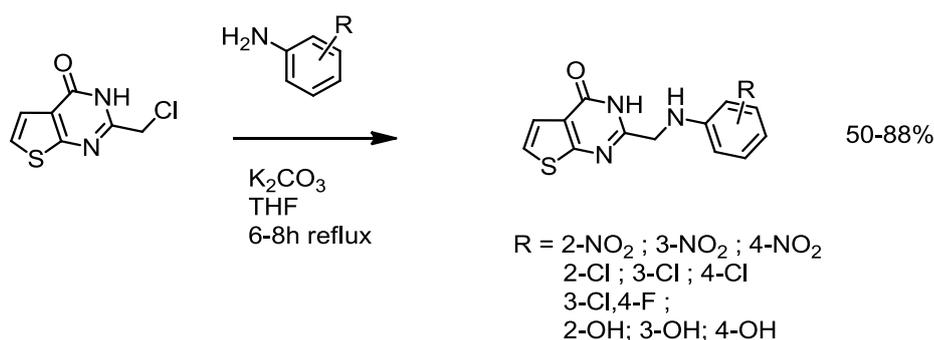
Dans la littérature, il existe peu d'exemples de substitutions nucléophiles sur la position 2 des thiénoypyrimidin-4(3H)-ones par des nucléophiles aromatiques tels que les anilines. On notera tout de même les travaux de Kandeel *et al.*,¹⁵⁷ et de Bhadane *et al.*¹⁹⁰ qui ont travaillé sur l'introduction d'anilines diversement substituées en utilisant des bases telles que le carbonate de potassium ou la triéthylamine, avec des rendements modérés (schéma 51).

¹⁹⁰ Bhadane, M. R.; Narendra Sharath Chandra, J. N.; Nargund, L. V. G., *Der Pharma Chemica* **2011**, 3 (4), 238-244.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés



IJPPS 2012 Kandeel et al.



Der Pharma Chemica 2011 Bhadane et al.

Schéma 51

Concernant le cas de substitutions nucléophiles avec des phénols ou des thiophénols, aucun exemple n'a été publié à ce jour. Ce type de réaction a tout de même été étudié sur les quinazolin-4(3H)-ones, dont les thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones sont les bioisostères. Des exemples de substitutions avec des anilines,¹⁹¹ des essais avec des phénols¹⁹² et aussi des thiophénols¹⁹³ ont été décrits. Parmi les conditions réactionnelles testées, le carbonate de potassium comme base et le DMF comme solvant ont été souvent privilégiés.

¹⁹¹ a) Reddy, P. S. N.; Nagaraju, C., *Synthetic Communications* **1991**, 21 (2), 173-181 ; b) Pattan, S. R.; Reddy, V. V. K.; Manvi, F. V.; Desai, B. G.; Bhat, A. R., *Indian journal of chemistry* **2006**, 45B, 1778-1781 ; c) Yadav, M. R.; Grande, F.; Chouhan, B. S.; Naik, P. P.; Giridhar, R.; Garofalo, A.; Neamati, N., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 48 (0), 231-243.

¹⁹² a) Lohray, V. B.; Lohray, B. B.; Paraselli, R. B.; Gurram, R. M.; Ramanujam, R.; Chakrabarti, R.; Pakala, S. K. S. *US5985884* **2003** ; b) Pingali, H.; Jain, M.; Shah, S.; Makadia, P.; Zaware, P.; Jamili, J.; V.V.M. Sairam, K.; Patil, P.; Suthar, D.; Giri, S.; Patel, H.; Patel, P., *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, 7 (6), 421-429.

¹⁹³ a) Abdel-Alim, A.-A. M.; El-Shorbaji, A.-N. A.; El-Gendy, M. A.; El-Shareif, H. A. H., *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1993**, 58 (8), 1963-1968 ; b) Tani, J.; Yamada, Y.; Ochiai, T.; Ishida, R.; Inoue, I.; Oine, T., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1979**, 27 (11), 2675-2687.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

b. Substitution nucléophile avec des anilines : méthode A

i. *Essais préliminaires : identification du produit de dimérisation*

Les premiers tests de substitution nucléophile ont été réalisés avec la *p*-phénylènediamine. En prévision du risque de double substitution sur la *p*-phénylènediamine, le dérivé *tert*-butyl(4-aminophényl)carbamate **157** a été préparé et testé (schéma 52).

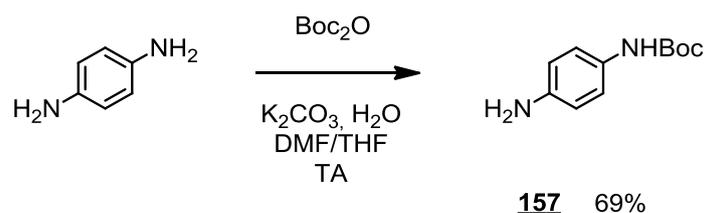


Schéma 52

Nous nous sommes inspirés de la littérature pour choisir les conditions réactionnelles adéquates. Nous avons alors privilégié des tests avec le carbonate de potassium dans le DMF. Chacun des nucléophiles a été ajouté en léger excès. Cependant, les deux premiers essais de substitution nucléophile par la *p*-phénylènediamine sur les synthons **153** et **155** n'ont pas été concluants (schéma 53).

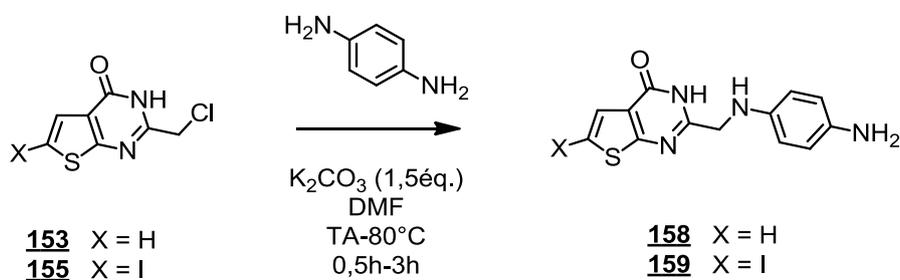


Schéma 53

Les suivis CCM réalisés lors des réactions ont montré que bien que les thiénoypyrimidinones **153** et **155** étaient rapidement consommées, aucun produit n'était visible. Après traitement, c'est majoritairement l'aniline de départ qui a été récupérée. Toutefois, en insistant sur l'extraction des eaux de filtration, il a été possible d'observer quelques traces des produits de substitution **158** et **159**, et aussi d'isoler en faible quantité un composé peu visible à l'UV. Ce composé a été purifié puis caractérisé par RMN et spectrométrie de masse. Il s'agit du produit de la dimérisation de la thiénoypyrimidinone (schéma 54).

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

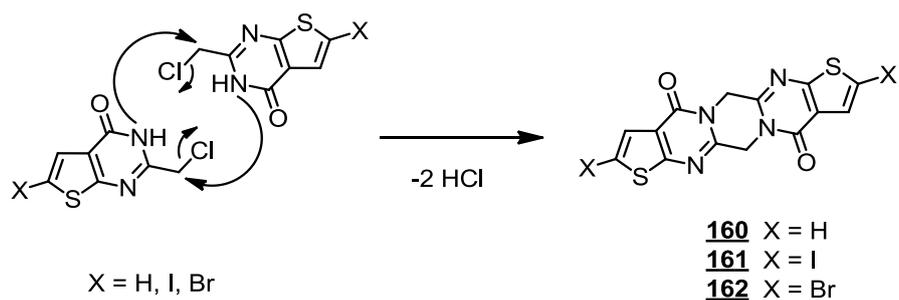


Schéma 54 Proposition de mécanisme de la dimérisation des 2-chlorométhylthiéno[2,3-d]pyrimidinones

Cette dimérisation des 2-chlorométhylthiénoypyrimidinones et de leurs analogues 2-chlorométhylquinazolinones a déjà été observée. Par exemple, Ameen *et al.*¹⁷⁵ ont décrit la formation d'un système pyrazinique heptacyclique en conditions basiques à partir de thiophène-2-chloroacétamide et de l'équivalent cyclisé, la thiéno[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-one (schéma 55).

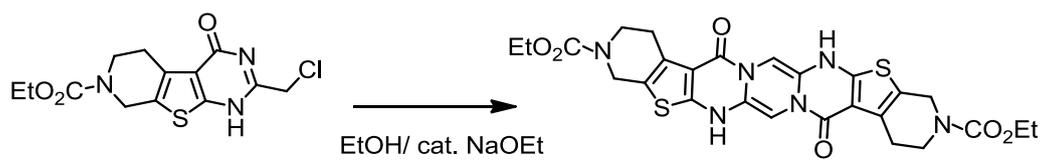


Schéma 55

Quelques années auparavant, Gompper décrit pour la première fois la formation d'un pentacycle semblable en série quinazolinone à partir de 3,6-diéthoxy-2,5-dihydropyrazine.¹⁹⁴ Ce composé avait la particularité d'être insoluble dans la plupart des solvants organiques (schéma 56).

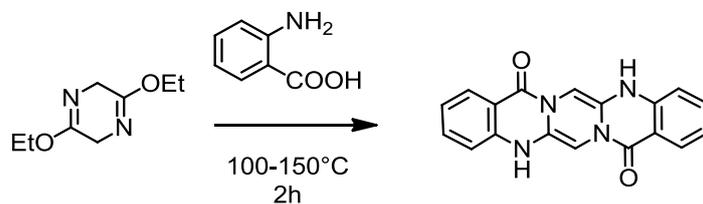


Schéma 56

¹⁹⁴ Gompper, R.; Breitschaft, W., *Angewandte Chemie* **1983**, 95 (9), 727-729.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

Ce composé a ensuite été isolé dans une réaction similaire à la nôtre, à partir de la 2-halométhylquinazolinone par Reddy *et al.*¹⁹⁵ et plus récemment par Vaidya *et al.* (schéma 57).¹⁹⁶

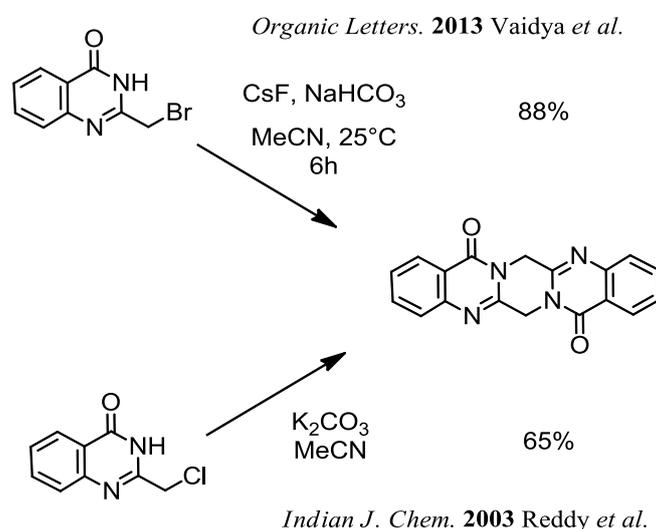


Schéma 57

Finalement, cette dimérisation inattendue souligne le caractère nucléophile de l'azote N-3 de la thiénylopyrimidinone et confirme d'autre part le caractère électrophile du 2-chlorométhyle. Pour surmonter la compétitivité avec la dimérisation, il apparaît nécessaire de travailler avec des nucléophiles suffisamment forts ou d'augmenter la réactivité de l'électrophile. Pour cela, nous avons ensuite réalisé des essais avec le carbamate **157** sur ces mêmes thiénylopyrimidinones, mais cette fois dans les conditions de Finkelstein. La réaction est réalisée avec un équivalent d'iodure de sodium.¹⁹⁷ Lors de l'échange chlore-iodure, NaCl formé est insoluble dans l'acétone et donc précipite, déplaçant l'équilibre vers la formation de l'intermédiaire iodé. L'iodure étant meilleur nucléofuge, le caractère électrophile de la 2-méthylthiénylopyrimidinone est ainsi augmenté. Nous avons comparé ces nouveaux résultats avec l'utilisation du DMF, qui solubilise mieux nos produits de départ que l'acétone (schéma 58 et tableau 15).¹⁹⁸

¹⁹⁵ Manmohan Reddy, L.; Pratap Reddy, P.; Reddy, P. S. N., *Indian Journal of Chemistry* **2003**, 42B, 2119-2120.

¹⁹⁶ Vaidya, S. D.; Argade, N. P., *Organic Letters* **2013**, 15 (15), 4006-4009.

¹⁹⁷ Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W., *Tetrahedron* **2001**, 57 (37), 7785-7811.

¹⁹⁸ Eysseletová, J.; Málková, Z., *Journal of Solution Chemistry* **2006**, 35 (9), 1329-1334.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

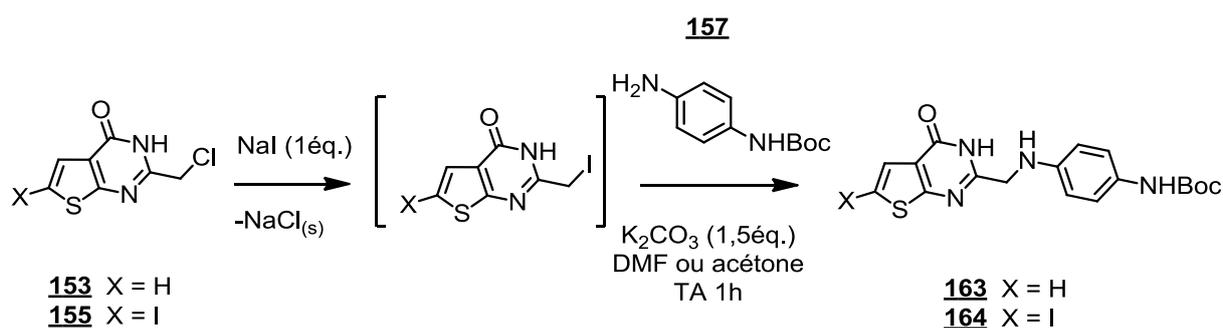
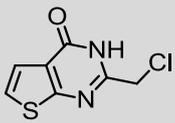
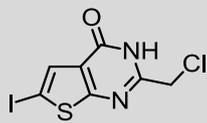


Schéma 58

Tableau 15 Tests de SN sur **153** et **155**

Thiénoypyrimidinone testée	Solvant	Observations
 153	Acétone	38% de 163 isolé + Traces du dimère 160
	DMF	Mélange 50/50 du produit de SN 163 et du dimère 160 5% de 163 isolé par chromatographie
 155	Acétone	18% du produit de SN 164 isolé + dimère 161
	DMF	Traces du produit de SN 164 + traces du dimère 161

L'utilisation de l'acétone comparée au DMF permet clairement d'augmenter le rendement de la substitution nucléophile, puisque 38% du produit **163** et 18% de **164** ont pu être obtenus. Aussi, la faible réactivité dans le DMF peut être expliquée par l'échange Cl-I défavorisé dans le DMF où la solubilité de NaCl formé est bien plus élevée (0,4g/L) que dans l'acétone (0,0004g/L). On notera cependant, qu'en augmentant la réactivité des synthons **153** et **155** vis-à-vis de la SN, on augmente également de manière corollaire leur réactivité vis-à-vis de la dimérisation.

Enfin, nous avons voulu tester la réactivité du dérivé bromé **156**. Celui-ci est ajouté dilué et très lentement au milieu réactionnel constitué du nucléophile en excès (1,9éq.) en solution avec la base et NaI. Avec ces conditions de dilution, nous avons dû laisser la réaction

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

beaucoup plus longtemps que dans les essais précédents. Finalement, malgré ces précautions, le rendement de la SN de **157** sur le composé **156** n'excède pas les 40% et le dimère est tout de même observé (schéma 59).

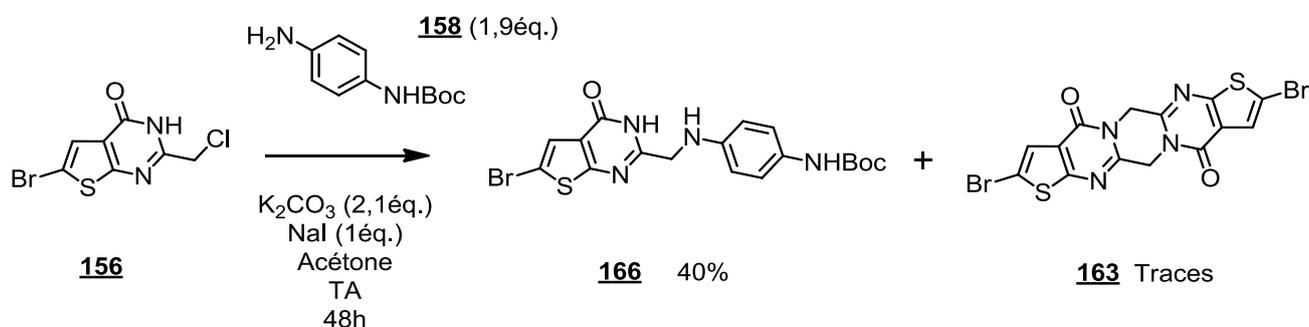


Schéma 59

ii. Optimisation des conditions limitant la dimérisation de la 2-chlorométhylthiénoypyrimidinone

Suite à cette série d'observations et de résultats, nous avons entrepris de comparer la réactivité des thiénoypyrimidinones seules en contact avec différentes bases et solvants, et d'établir ainsi des conditions réactionnelles limitant la dimérisation (schéma 60).

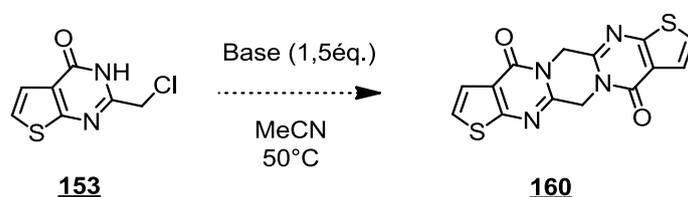


Schéma 60

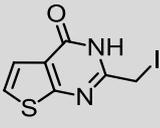
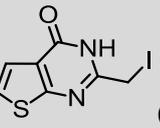
Nous avons choisi dans un premier temps de comparer le K_2CO_3 , la base inorganique standard et la DIPEA, une base organique non-nucléophile miscible dans l'acétonitrile et couramment utilisée dans l'alkylation d'amines faiblement réactives. L'acétonitrile a été initialement sélectionné car c'est un des solvants qui solubilise le mieux notre réactif (concentration de $0,067 \text{ mol.L}^{-1}$) et qui est le plus facile à éliminer. Nous étudierons aussi l'influence de NaI, utilisé pour augmenter le caractère électrophile du chlorométhyle.¹⁹⁷ Le milieu réactionnel sera agité uniformément pendant 2 heures à 50°C .

Les essais et les observations sont compilés dans le tableau suivant (tableau 16). Pour chacun des tests, 1mmol de **153** est solubilisé dans 15mL d'acétonitrile, puis est traité par 1,5

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

équivalents de la base testée avec ou sans l'iodure de sodium (1éq.). Après deux heures d'agitation, le milieu réactionnel est décomposé sur de l'eau et le précipité formé est filtré, séché puis analysé par RMN du proton.

Tableau 16 Tests réalisés sur 1mmol de **153** (soit 200mg)

Essai	Base	NaI	Observations*
1	K ₂ CO ₃	1éq.	$\underline{\mathbf{153}}$ (17%) +  (71%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (12%) (m _R ** = 222mg)
2	K ₂ CO ₃	-	$\underline{\mathbf{153}}$ (50%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (50%). (m _R ** = 93mg)
3	DIPEA	1éq.	$\underline{\mathbf{153}}$ (9%) +  (30%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (61%) (m _R ** = 189mg)
4	DIPEA	-	$\underline{\mathbf{153}}$ (78%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (21%) (m _R ** = 151mg)

*proportions observées et calculées sur le spectre RMN ¹H du produit brut récupéré après traitement.

**m_R = masse de produit brut récupéré après traitement

De cette première étude, nous retiendrons que le système K₂CO₃/NaI limite le plus la dimérisation du composé **153** et permet le meilleur taux de recouvrement après traitement. Nous retiendrons donc ces conditions pour la suite de l'étude.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence du solvant sur la cinétique de dimérisation. Nous avons choisi de comparer le DMF, l'acétone, le méthanol, le dioxane et le diméthoxyéthane (DME) avec les résultats déjà obtenus avec l'acétonitrile (essai 1 tableau 16).

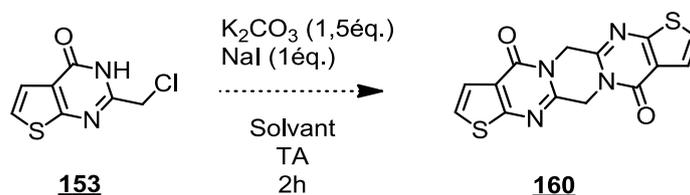
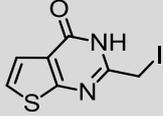
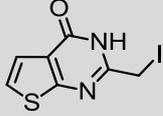
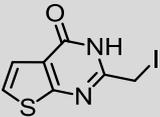
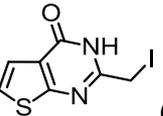


Schéma 61

L'acétone et le méthanol présentant des températures d'ébullition assez basses, nous avons préféré travailler à température ambiante. Chacun des solvants testés présente la particularité d'être miscible à l'eau. Il s'agit d'un choix intentionnel, car ainsi il sera possible de faire précipiter les produits de ces tests tout en solubilisant la base. Pour chacun des tests, 1mmol de **153** est solubilisé dans 15mL du solvant testé, puis est traité par le carbonate de potassium (1,5éq.) et l'iodure de sodium (1éq.). Après deux heures d'agitation, le milieu réactionnel est décomposé sur de l'eau et le précipité formé est filtré, séché puis analysé par RMN du proton (schéma 61 et tableau 17).

Chapitre IV Synthèse des thiénopyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

Tableau 17 Tests réalisés sur 1mmol de **153** (soit 200mg)

Essai	Solvant	Observations*
1	MeCN	$\underline{\mathbf{153}}$ (17%) +  (71%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (12%) (m _R ** = 222mg)
5	DMF	$\underline{\mathbf{160}}$ (100%) (m _R ** = 111mg)
6	Acétone	$\underline{\mathbf{153}}$ (18%) +  (70%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (12%) (m _R ** = 243mg)
7	Méthanol	$\underline{\mathbf{160}}$ (100%) (m _R ** = 29mg)
8	Dioxane	$\underline{\mathbf{153}}$ (96%) +  (4%) (m _R ** = 105mg)
9	DME	$\underline{\mathbf{153}}$ (8%) +  (66%) + $\underline{\mathbf{160}}$ (26%) (m _R ** = 200mg)

*proportions observées et calculées sur le spectre RMN ¹H du produit brut récupéré après traitement.

**m_R = masse de produit brut récupéré après traitement

D'après ces résultats, l'utilisation du DMF et du méthanol sont à exclure, car suite au traitement de ces deux tests, seul le dimère **160** a été isolé. L'acétonitrile, l'acétone et le diméthoxyéthane présentent les meilleurs taux de recouvrement après traitement, mais également une proportion non-négligeable du dimère. Seule l'utilisation du dioxane a permis de récupérer un produit brut composé de 96% de **153** de départ, sans aucune trace du dimère. Dans ces conditions limitant efficacement la dimérisation, seulement 4% du produit iodé (issu de l'échange Cl-I) a été détecté sur la RMN, laissant supposer une vitesse d'échange Cl-I

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

assez faible dans le dioxane. Afin de nous assurer de l'intérêt de NaI pour l'efficacité de notre synthèse dans ces conditions retenues, un essai de substitution nucléophile sur **153** par **157** a été réalisé sans NaI. Après 24 heures d'agitation, aucune réactivité n'a été observée et les produits de départ ont été récupérés (schéma 62).

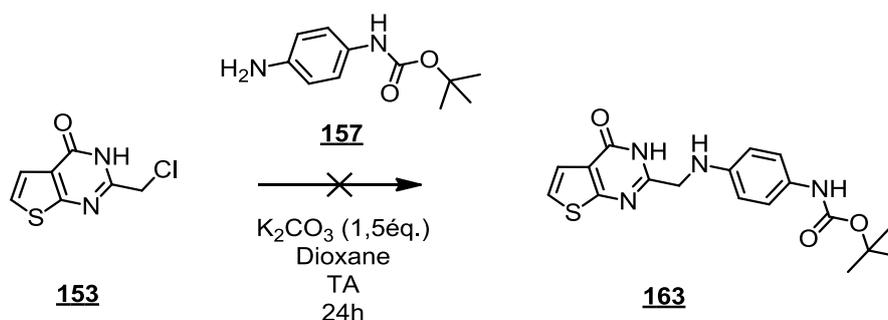


Schéma 62

Finalement, nous avons vérifié ces conditions avec les dérivés halogénés **155** et **156**. Dans les deux cas, aucune trace du dimère n'a été détectée, seuls les produits de départ ont été récupérés (schéma 63).

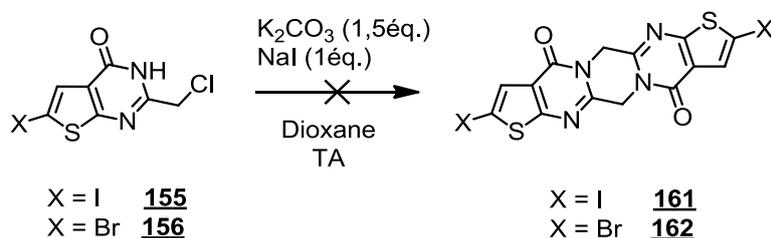


Schéma 63

Pour conclure cette section, notons qu'outre la consommation des thiénoypyrimidinones de départ, les propriétés physico-chimiques du dimère, notamment sa solubilité similaire à celles des produits de substitution, compliquaient les étapes de purification. Grâce à l'étude précédente, une solution a pu être apportée en identifiant les conditions réactionnelles limitant considérablement la formation du produit de dimérisation, à savoir réaliser la réaction dans le dioxane à température ambiante, en présence de 1,5 équivalents de carbonate de potassium et 1 équivalent d'iodure de sodium.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

iii. Application des nouvelles conditions optimisées

Nous avons donc appliqué ces nouvelles conditions à l'aniline **157** (schéma 64). Les produits de substitution ont finalement pu être obtenus dans de bons rendements (tableau 18).

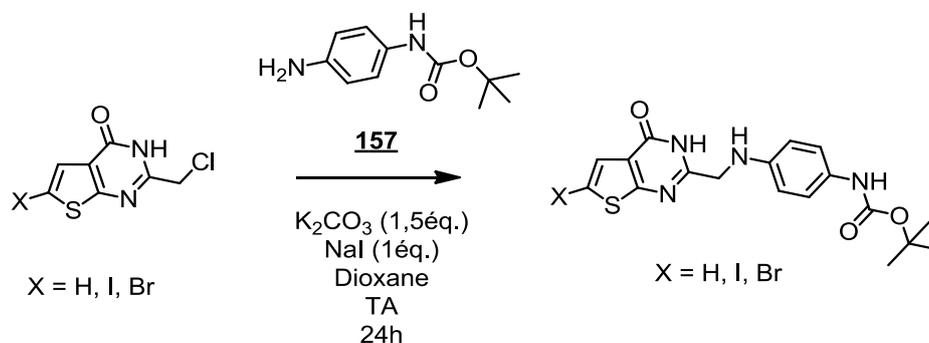


Schéma 64

Tableau 18

Thiénoypyrimidinone	Composé	N° Composé	Rendement
 153		163	79%
 155		164	65%
 156		165	70%

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

iv. Déprotection de l'amine et accès aux urées

Pour pouvoir synthétiser les urées cibles, il est nécessaire de déprotéger l'amine par traitement avec de l'acide trifluoroacétique.

Nous avons constaté qu'un seul équivalent d'acide trifluoroacétique ne permettait pas d'obtenir une complète conversion. En traitant avec un excès d'acide, nous obtenons cette fois le trifluoroacétate correspondant avec de bons rendements. Afin de libérer l'amine, le sel est traité ensuite par la triéthylamine. Nous avons constaté alors que l'amine résultante se décompose très rapidement. Malgré les tentatives de recristallisation ou de purification sur colonne, les spectres RMN du proton de nos produits affichaient irrémédiablement de nombreux pics inattribuables.

Afin de générer les urées cibles, nous avons décidé de faire réagir directement l'amine libérée sans l'isoler : le sel est trituré dans un mélange chloroforme/ NaHCO_3 (sat.). La phase organique est ensuite séparée, séchée sur sulfate de magnésium puis traitée directement avec le phénylisocyanate choisi. Nous avons réalisés trois essais sur le sel **166**. Les urées finales **58**, **90** et **34** sont obtenues avec des rendements modérés (schéma 65).

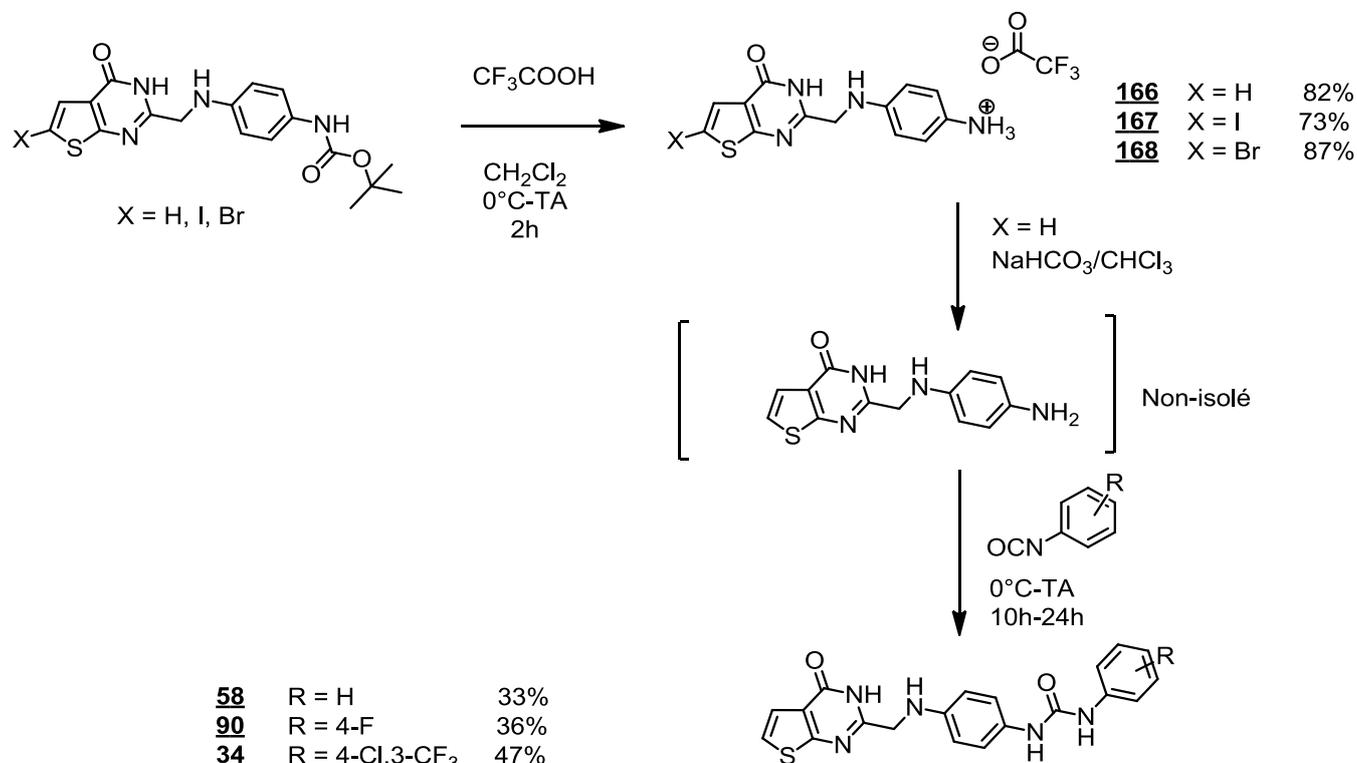


Schéma 65

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

c. Substitution nucléophile avec les diphénylurées en série azotée : méthode B

A partir des conditions réactionnelles développées précédemment, nous avons décidé de réaliser une série de substitutions nucléophiles avec les diphénylurées préalablement préparées.

i. Préparation des 1-(4-aminophényl)-3-phénylurées

Pour préparer nos réactifs en série azotée, nous avons travaillé avec la *p*-phénylènediamine et les phénylisocyanates selon les conditions réactionnelles décrites par Garofalo *et al.* (schéma 66).⁶⁶ Les urées sont obtenues aisément et avec de très bons rendements (tableau 19).

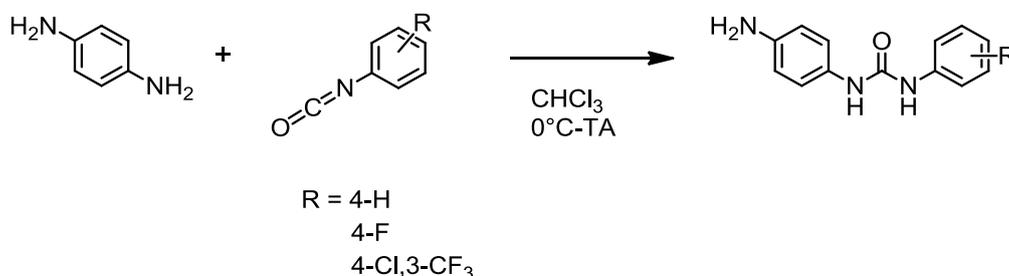


Schéma 66

Tableau 19

Phényl isocyanate de départ	1-(4-aminophényl)-3-phénylurées	N° Composé	Rendement
		169	94%
		170	94%
		171	99%

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

ii. Résultat SN série NH

Les conditions mises au point dans le paragraphe précédent ont ensuite été appliquées aux substitutions nucléophiles avec les diphénylurées. Bien que les rendements soient faibles à modérés, cette méthode permet d'accéder en une unique étape à six des composés cibles et à trois dérivés bromés (schéma 67 et tableau 20).

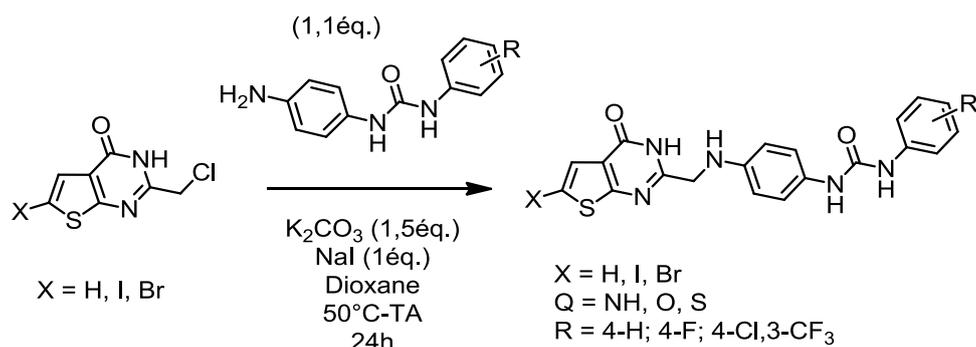
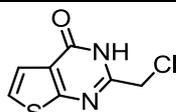
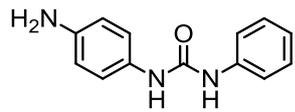
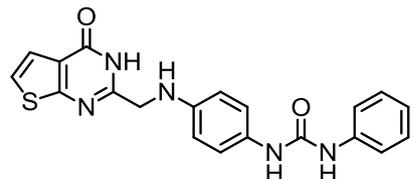
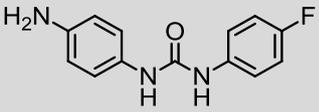
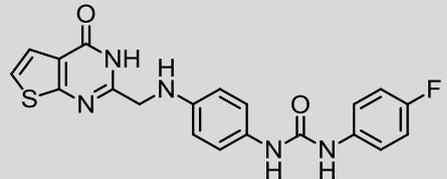
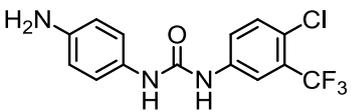
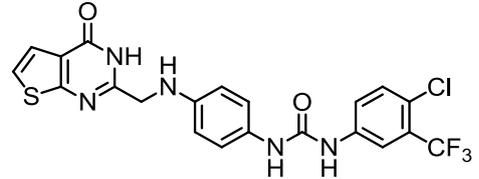
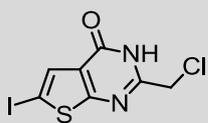
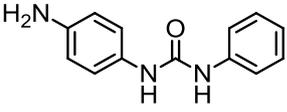
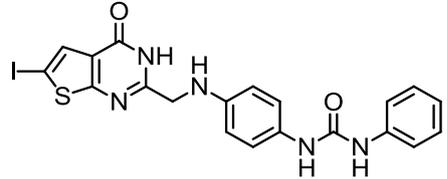
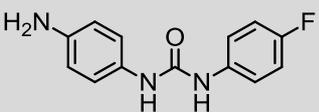
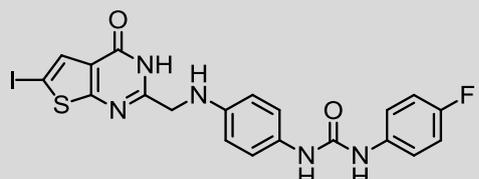
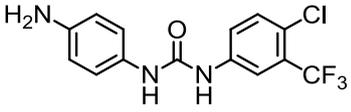
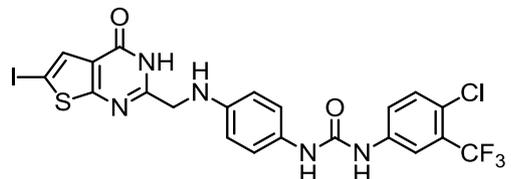
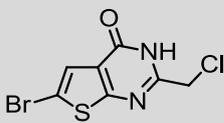
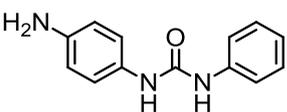
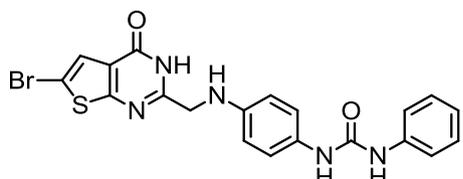
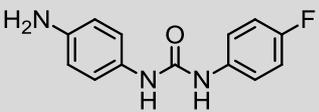
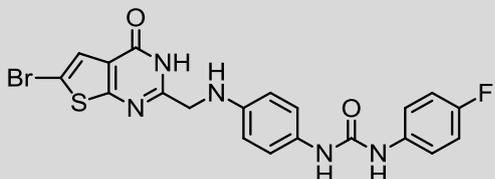
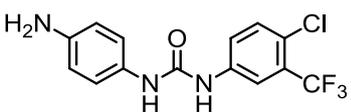
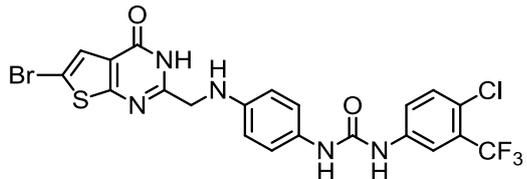


Schéma 67

Tableau 20

Thiénoypyrimidinone		153	
Diphénylurée	Composé	N°	Rendement
 169		58	44%
 170		90	—
 171		34	24%

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

Thiénoypyrimidinone		<u>155</u>	
 <u>169</u>		<u>31</u>	12%
 <u>170</u>		<u>67</u>	11%
 <u>171</u>		<u>88</u>	28%
Thiénoypyrimidinone		<u>156</u>	
 <u>169</u>		<u>172</u>	10%
 <u>170</u>		<u>173</u>	36%
 <u>171</u>		<u>174</u>	11%

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

d. Substitution nucléophile en série oxygénée et soufrée : méthodes A et B

Les phénols et thiophénols sont des composés faiblement nucléophiles mais suffisamment acides pour qu'ils puissent être convertis en leur phénolate ou thiophénolate correspondant. La réactivité de ces composés implique par conséquent de modifier les conditions réactionnelles précédemment mises au point.

i. *Modulation 2 : oxygène*

Un premier essai réalisé avec le *tert*-butyl(4-hydroxyphényl)carbamate **145** dans les conditions précédemment mises au point a confirmé le faible caractère nucléophile des phénols. Pour tenter de pallier à ce problème, ce réactif a été converti en phénolate par action d'hydroxyde de sodium, puis a été mis en contact avec la thiénoypyrimidinone **153** selon la procédure précédente. Cependant, aucune réactivité n'a été observée (schéma 68).

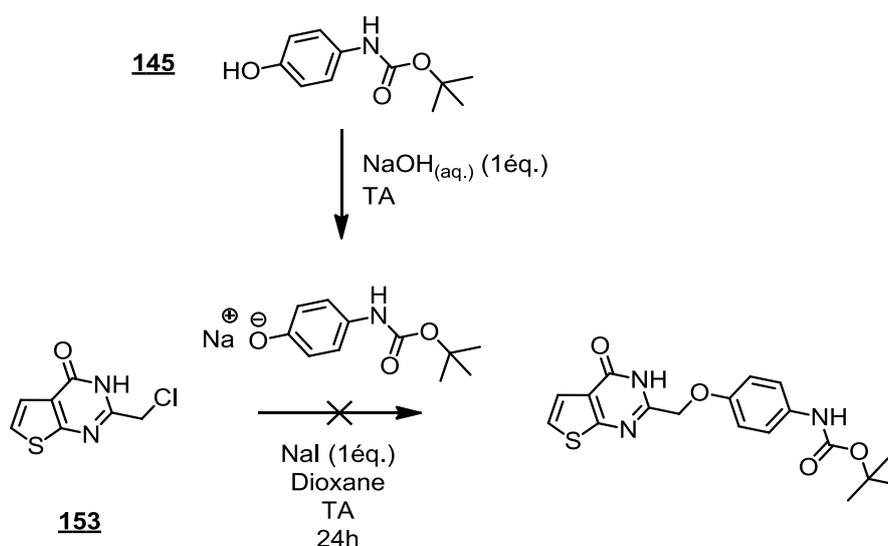


Schéma 68

Des essais ont également été réalisés avec les urées **148** et **149**, mais sans succès.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

ii. Modulation 2 : soufre

Pour pouvoir tester la **méthode A** en série soufrée, nous avons au préalable protégé le 4-aminothiophénol par un groupement Boc pour éviter toute réaction sur l'amine.

Cependant, bien que nous ayons suivi un protocole décrit dans la littérature,¹⁹⁹ nous n'avons obtenu que le disulfure **175** (schéma 69). Les thiophénols sont des composés sensibles à l'oxygène et peuvent s'oxyder en disulfure, en particulier en milieu basique.²⁰⁰

Toutefois, cette réaction n'est pas irréversible, mais rompre la liaison disulfure nécessite une étape supplémentaire²⁰¹ et donc une consommation inutile du produit de départ. Nous avons alors décidé d'utiliser ce produit stable pour accéder à l'urée et tester ensuite directement la **méthode B**. Le disulfure **175** est déprotégé puis traité par le phénylisocyanate pour donner le composé **177**. Ce dernier est traité dans les conditions décrites par He *et al.*²⁰¹ pour générer l'urée **178** avec un bon rendement.

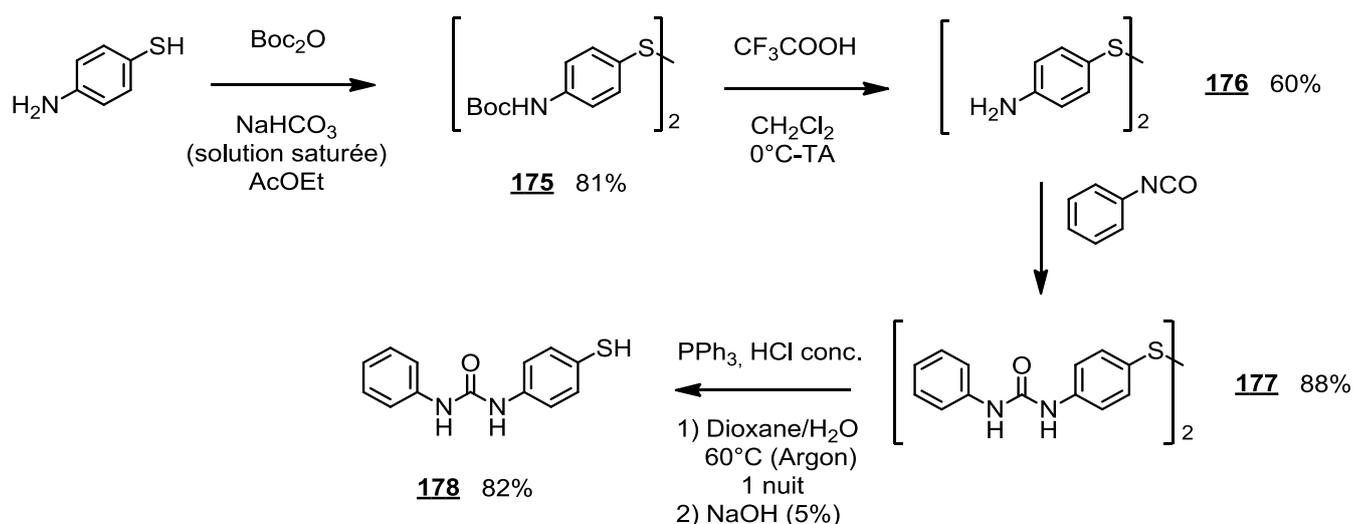


Schéma 69

Pour réaliser l'essai de la substitution nucléophile, nous avons travaillé en conditions inertes. Le dioxane a été dégazé et conditionné avec de l'argon afin d'en éliminer les traces

¹⁹⁹ Singh, J.; Petter, R. C.; Niu, D.; Qiao, L.; Kluge, A.; Lobb, R.; Ghosh, S.; Zhu, Z. *WO2011034907 (A2)* **2011**.

²⁰⁰ a) Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I., *Green Chemistry* **2007**, 9 (4), 315-317 ; b) Garcia Ruano, J. L.; Parra, A.; Aleman, J., *Green Chemistry* **2008**, 10 (6), 706-711.

²⁰¹ He, X.; Yam, V. W.-W., *Inorganic Chemistry* **2010**, 49 (5), 2273-2279.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

d'oxygène. Une fois en solution, l'urée **178** a été traitée par un équivalent de sodium afin de générer le thiophénolate correspondant. Une fois le sel formé, celui-ci a été mis en présence de la thiénoypyrimidinone **155**, et d'iodure de sodium. La RMN du proton du brut a montré des traces du produit de substitution **57**. Cependant malgré les précautions prises, c'est principalement le disulfure **175** qui a été formé (schéma 70).

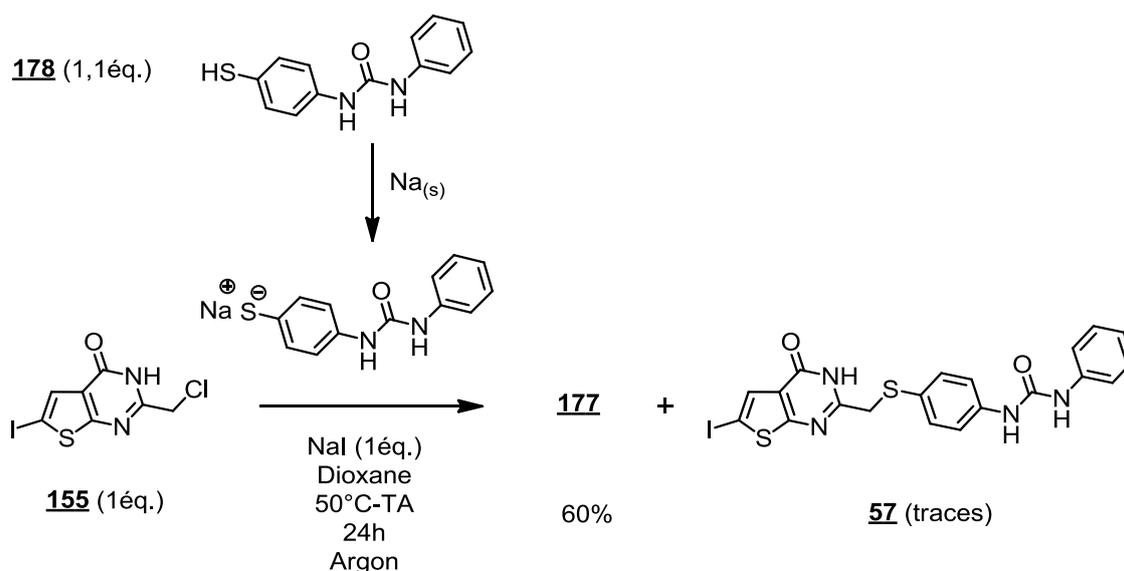


Schéma 70

Ainsi les difficultés rencontrées en série oxygénée et soufrée, notamment les faibles rendements et les problèmes d'oxydation des thiophénols nous ont conduits à élaborer une méthode de synthèse séquentielle qui nous permettrait de contourner l'utilisation de phénols et de thiophénols. Cette voie de synthèse sera présentée au paragraphe III de ce chapitre.

4. Modulation chaîne latérale : série acétamides

Suite à l'étude réalisée en série urée, nous avons appliqué les conditions réactionnelles établies pour la **méthode B** à la série N,2-diphénylacétamide.

a. **Substitution nucléophile en série azotée**

Nous avons dans un premier temps préparé deux nucléophiles 2-(4-aminophényl)-N-phénylacétamides **181** et **182** dans des conditions standards à partir de l'acide 4-nitrophénylacétique. Après amidation dans les conditions de Schotten-Baumann, l'intermédiaire nitro est réduit pour générer les composés attendus avec de très bons rendements (schéma 71).

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

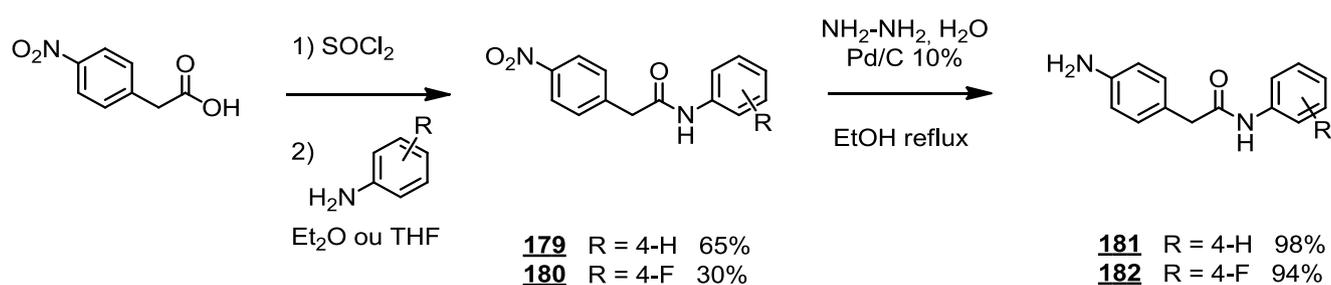


Schéma 71

Les substitutions nucléophiles sont ensuite réalisées dans les conditions décrites précédemment. Ainsi, comme dans le cas de la série urée, il est possible d'accéder par cette unique réaction à quatre autres molécules cibles à partir des thiénoypyrimidinones **153** et **155** avec des rendements s'échelonnant de 15% à 35% (schéma 72 et tableau 21).

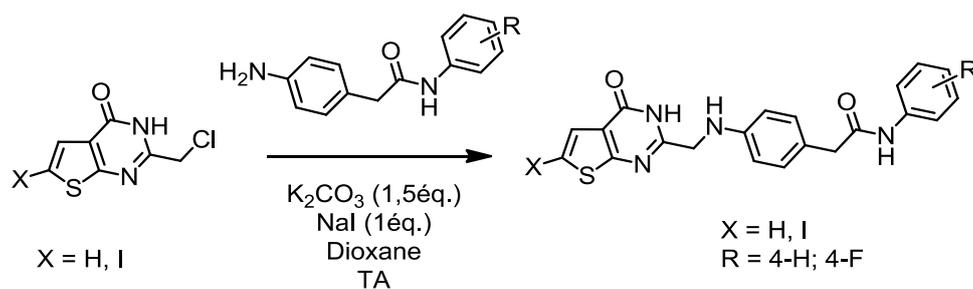
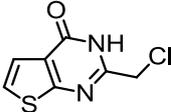
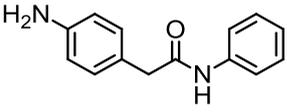
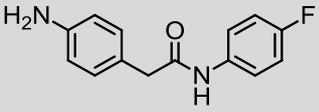
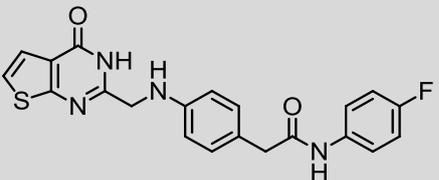
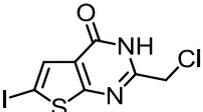
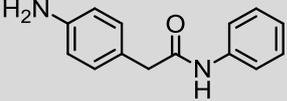
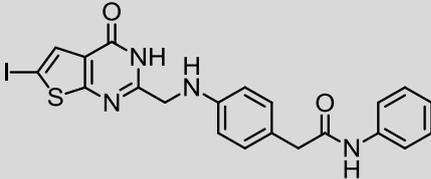
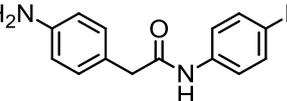
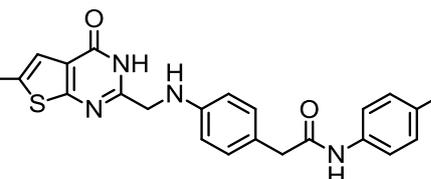


Schéma 72

Tableau 21

Thiénoypyrimidinone		153	
Diphénylacétamide	Composé	N°	Rendement
 181		84	34%
 182		85	28%

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

Thiénoypyrimidinone			<u>155</u>	
		<u>40</u>	23%	
		<u>72</u>	15%	

b. Substitution nucléophile en série oxygénée

Nous avons voulu tester la réaction en série diphénylacétamide, les 2-(4-hydroxyphényl)-*N*-phénylacétamides pouvant présenter une réactivité sensiblement différente des urées.

La synthèse du nucléophile 183 s'est révélée être plus délicate qu'en série azotée. Dans les conditions classiques de Schotten-Baumann, le chlorure d'acyle est généré par traitement de l'acide par un excès de chlorure de thionyle, avant d'être mis en contact avec l'amine. Cependant, en appliquant ces conditions à l'acide 4-hydroxyphénylacétique, nous n'avons observé que la dégradation du produit. Pour limiter le problème, un mélange équimolaire de l'acide 4-hydroxyphénylacétique et de la 4-fluoroaniline, en présence de triéthylamine est traité par un équivalent de chlorure de thionyle, nous permettant d'obtenir le 2-(4-hydroxyphényl)-*N*-phénylacétamide 183 avec un rendement de 16%. Puis, selon la même procédure que celle décrite pour l'essai de SN avec 145 (schéma 73), le composé 183 est converti en phénolate puis additionné à la thiénoypyrimidinone 155.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

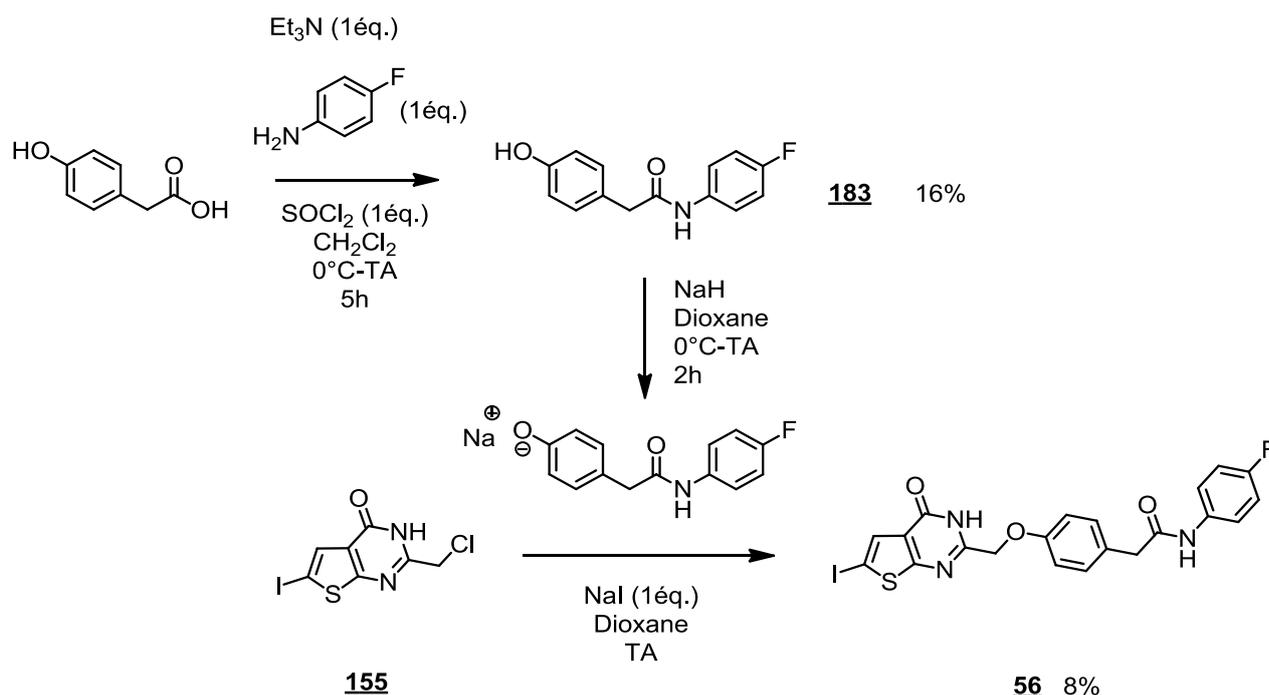


Schéma 73

Une petite quantité du produit de SN a pu être isolée. Cependant, le rendement trop faible et les échecs en série urée confirme la nécessité de développer une voie de synthèse alternative.

III. Stratégie de synthèse séquentielle en série urées

Les difficultés rencontrées lors de la mise au point de la synthèse convergente, en particulier en série oxygénée et soufrée, nous ont conduit à élaborer, en parallèle, une voie de synthèse multi-étapes à partir du 2-aminothiophène-3-carboxamide **151**. Ainsi, cette voie nous permettrait de contourner l'utilisation des phénols et thiophénols problématiques.

Plusieurs voies de synthèse sont envisageables pour accéder à nos dérivés. Dans le chapitre II, nous avons présenté la voie de synthèse linéaire suivie par Enrico Perspicace pour préparer les dérivés indoliques des thiéno[3,2-*d*]pyrimidinones.²⁶ En nous inspirant de cette méthode nous avons mis au point une voie d'accès séquentielle permettant la formation de certaines de nos cibles.

La voie que nous avons choisie d'explorer est basée sur une amidation du 2-aminothiophène-3-carboxamide **151** avec des acides phénylacétiques, suivie de la fermeture du cycle

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

pyrimidinone. Ces intermédiaires réagissent enfin avec les phénylisocyanates adéquats pour former les cibles recherchées (schéma 74).

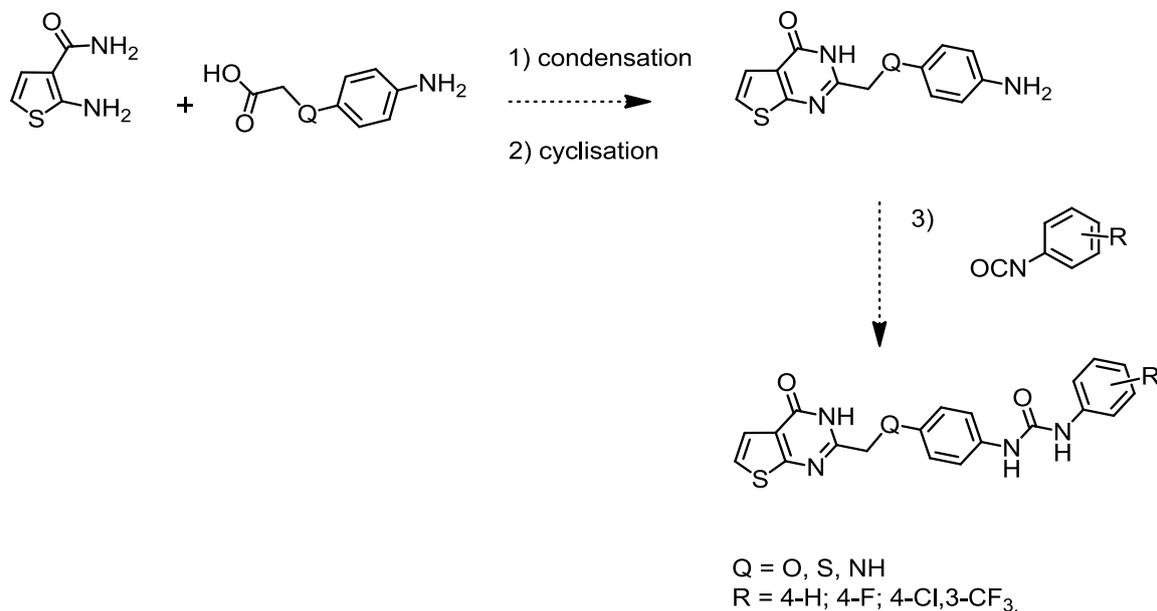


Schéma 74 Stratégie de synthèse séquentielle

1. Préparation des acides de départ

Afin d'intégrer la modulation de l'hétéroatome (**modulation 2**) et en prévision de la synthèse des urées, nous avons préparé trois acides (4-nitrophényl)acétique.

a. Synthèse de l'acide 2-(4-nitrophénoxy)acétique **185**.

La première étape consiste à faire réagir le 4-nitrophénol avec le bromoacétate d'éthyle en milieu basique. Le produit **184** est obtenu avec un excellent rendement. Lors de la deuxième étape, le groupement ester est saponifié dans des conditions classiques pour donner l'acide recherché **185** (schéma 75).

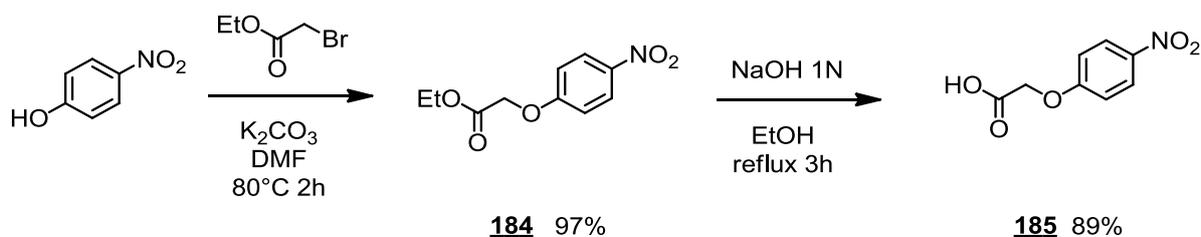


Schéma 75

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

b. Synthèse de l'acide 2-((4-nitrophényl)thio)acétique **187**.

En série soufrée, l'acide 2-((4-nitrophényl)thio)acétique est obtenu par substitution nucléophile aromatique du thioglycolate de méthyle sur le 4-chloronitrobenzène. L'ester **186** ainsi obtenu est également saponifié avec un très bon rendement (schéma 76).

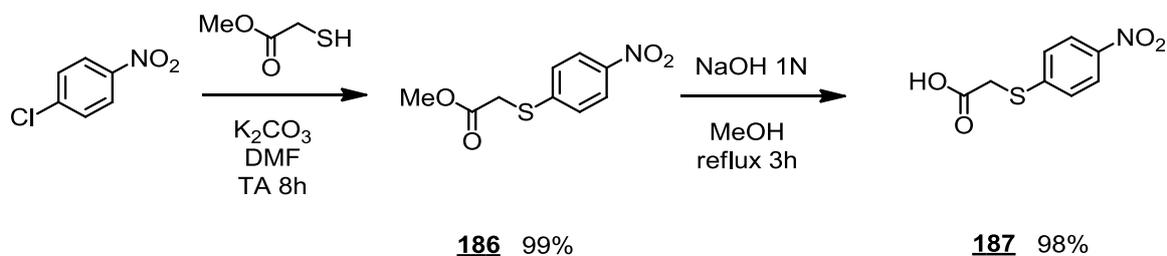


Schéma 76

c. Synthèse de l'acide 2-((4-nitrophényl)amino)acétique **188**.

Le dernier acide est obtenu de manière similaire au composé **186**. La glycine réagit sur le 4-fluoronitrobenzène, qui est plus réactif que son analogue chloré, pour donner directement l'acide dans un rendement modéré (schéma 77).

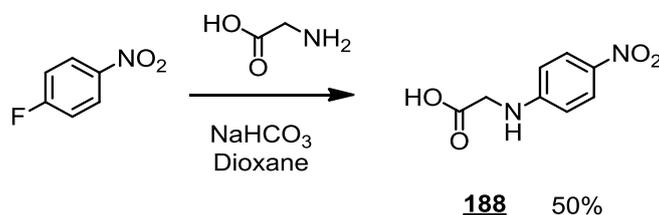


Schéma 77

2. Condensation des acides sur les 2-aminothiophènes.

Dans la littérature, les 2,3-dicarboxamidothiophènes sont obtenus selon deux principales méthodes : par couplage peptidique ou bien par réaction avec un chlorure d'acyle.

Les conditions standards des couplages peptidiques sur les 2-aminothiophènes font appel à des agents tels que HOBt/EDC-HCl,^{189,202} ou HATU/DIPEA.^{189,203} Toutefois, les rendements décrits de telles réactions sont généralement modérés. Pour cette raison, les chercheurs

²⁰² De, S. K.; Barile, E.; Chen, V.; Stebbins, J. L.; Cellitti, J. F.; Machleidt, T.; Carlson, C. B.; Yang, L.; Dahl, R.; Pellecchia, M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, 19 (8), 2582-2588.

²⁰³ Ulrich, B.; Von Bonin, A.; Nguyen, D.; Boemer, U.; Guenther, J. *WO2009074246 (A1)* **2009**.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

travaillant sur de telles fonctionnalisations ont privilégié largement l'utilisation de chlorures d'acyles générés assez facilement avec du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle. La réaction est ensuite conduite en présence de pyridine^{204,205} ou de triéthylamine,^{183,206} selon les conditions de Schotten-Baumann et permet d'obtenir les produits d'amidation recherchés.

Pour notre première étape, nous avons donc choisi de générer *in situ* les chlorures d'acyles à partir des acides précédemment préparés puis de les reprendre dans un solvant bien sec et de les additionner goutte-à-goutte au 2-aminothiophène-3-carboxamide **151** en présence de triéthylamine (schéma 78).

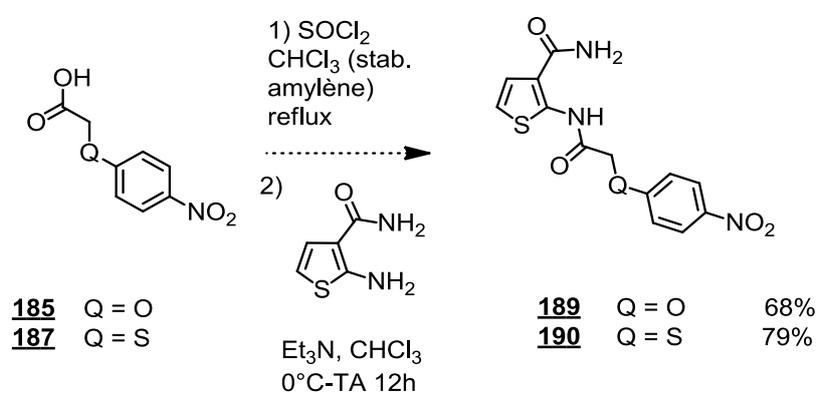


Schéma 78 Amidation dans les conditions de Schotten-Baumann

Il est important pour cette étape d'avoir conservé le groupement nitro, pour éviter que le groupement amine ne réagisse avec les chlorures d'acyles intermédiaires. Une attention particulière aura été aussi portée à la gamme de solvant utilisée. Le chloroforme technique est usuellement stabilisé par de l'éthanol qui est donc susceptible de réagir avec le chlorure de d'acyle formé *in situ*. Pour limiter la formation de produits secondaires de ce genre, nous avons travaillé avec du chloroforme stabilisé à l'amylène.

Dans le cas de l'acide **188** (en série azotée), les conditions précédemment utilisées ne nous ont pas permis de former le produit attendu (schéma 79).

²⁰⁴ a) Fujita, M.; Hirayama, T.; Ikeda, N., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10* (10), 3113-3122 ; b) Kranz, M.; Wall, M.; Evans, B.; Miah, A.; Ballantine, S.; Delves, C.; Dombroski, B.; Gross, J.; Schneck, J.; Villa, J. P.; Neu, M.; Somers, D. O., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17* (14), 5336-5341.

²⁰⁵ a) Davoodnia, A.; Eshghi, H.; Salavaty, A.; Tavakoli-Hoseini, N., *Journal of Chemical Research. Synopses* **2008**, (1), 1 ; b) Simmen, K. A.; Lin, T.-I.; Lenz, O.; Surleraux, D. L. N. G.; Raboisson, P. J.-M. B. *WO2006035061 (A1)* **2006**.

²⁰⁶ Horiuchi, T.; Chiba, J.; Uoto, K.; Soga, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (2), 305-308.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

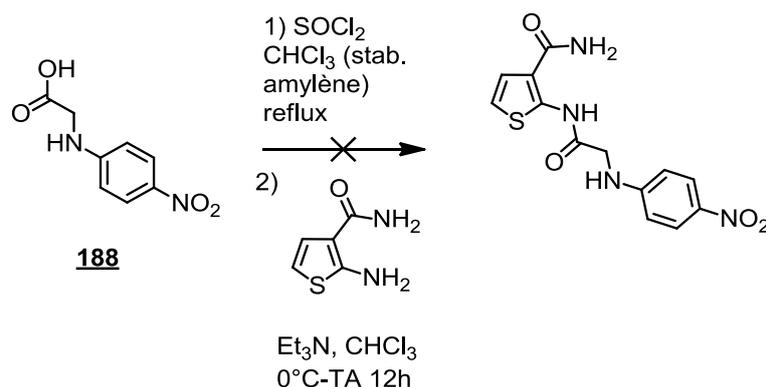


Schéma 79

Ceci peut s'expliquer par la réactivité potentielle de l'amine secondaire présente dans **188**. Celle-ci est effectivement susceptible de réagir sur le chlorure d'acyle formé *in situ*. La solution envisagée est donc de protéger temporairement cette amine par un Boc. Pour cela, il faut travailler sur l'ester équivalent. Une fois protégé, l'intermédiaire est saponifié pour donner l'acide **193** avec un rendement global de 80%. Nous avons ensuite réalisé l'amidation dans les conditions utilisées précédemment. 88% du produit de couplage déprotégé a été obtenu (schéma 80).

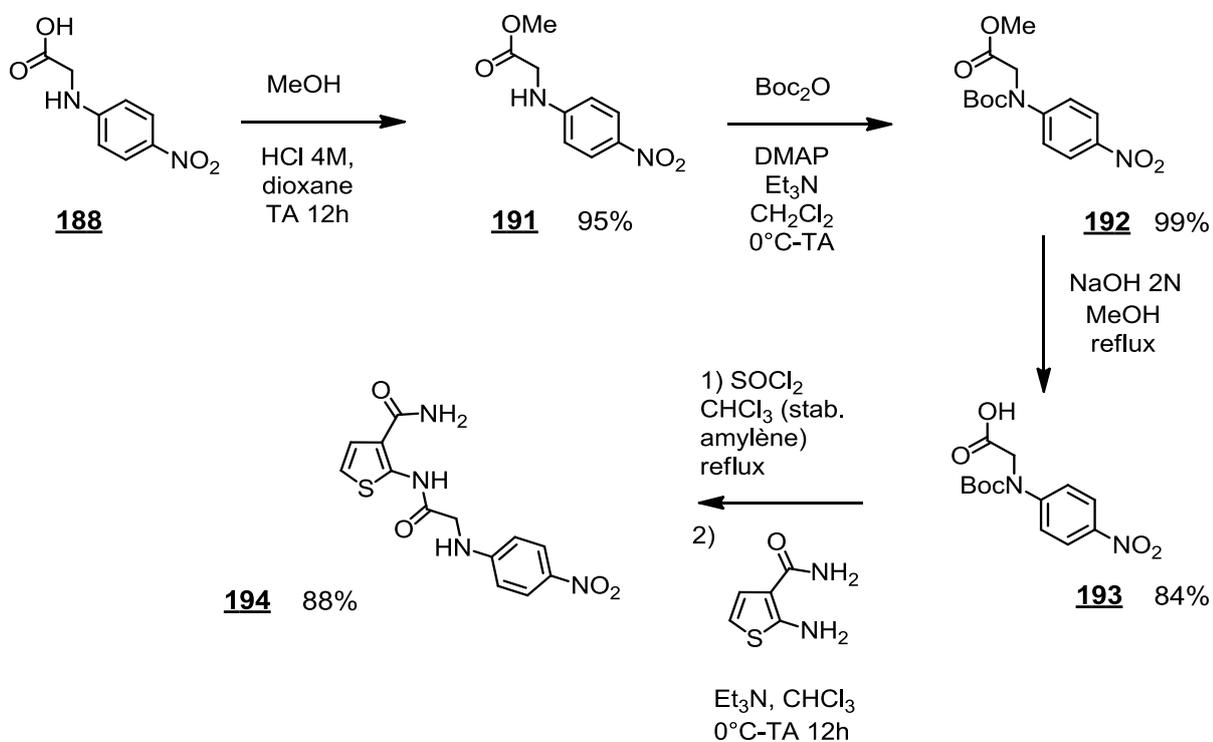


Schéma 80

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

3. Réduction du groupement nitro

Les premiers essais de cyclisation ont été réalisés sur les composés **189** et **190** en utilisant des bases telles que NaOH/MeOH ou tBuOK pour fermer le cycle pyrimidinone, mais sans succès (schéma 81).

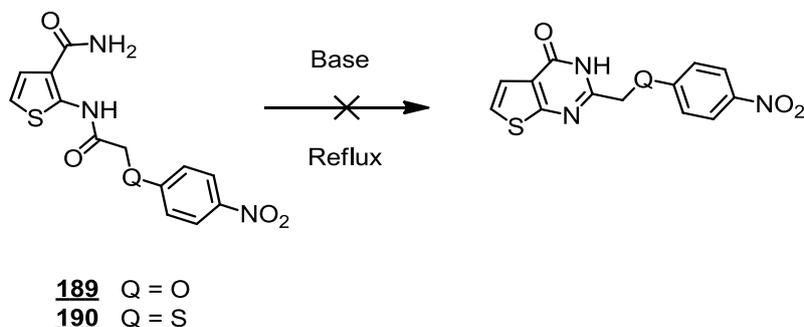


Schéma 81

Nous avons alors envisagé de réduire le groupement nitro lors de cette étape. Parmi les conditions de réduction sélective des groupements nitro recensées dans la littérature, le chlorure d'étain dihydrate, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^{207,208,209} ou le fer activé en milieu acide dilué²⁰⁹ ont été décrits pour la bonne tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels tels que les amides.

Nous avons appliqué les conditions de Bellamy *et al.*²⁰⁷ à nos dérivés dicarboxamides **189** et **190** (schéma 82).

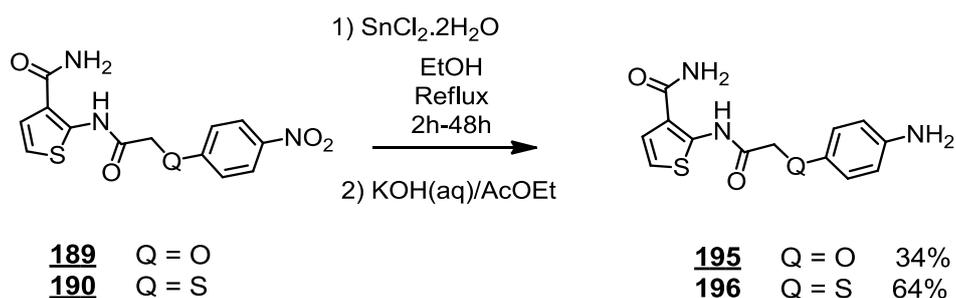


Schéma 82

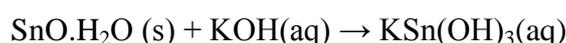
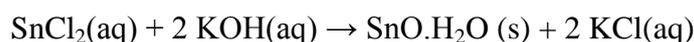
²⁰⁷ Bellamy, F. D.; Ou, K., *Tetrahedron Letters* **1984**, 25 (8), 839-842.

²⁰⁸ Gamble, A. B.; Garner, J.; Gordon, C. P.; O'Conner, S. M. J.; Keller, P. A., *Synthetic Communications* **2007**, 37 (16), 2777-2786.

²⁰⁹ Liu, Y.; Lu, Y.; Prashad, M.; Repic, O.; Blacklock, T. J., *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2005**, (347), 217-219.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

Les dérivés amines ont pu être obtenus avec 34% et 64% de rendements. Ces résultats modérés peuvent s'expliquer par la difficulté à extraire le produit du milieu réactionnel. Après traitement par KOH, il se forme un précipité d'oxyde d'étain hydraté $\text{SnO}\cdot\text{H}_2\text{O}$ insoluble. Il est possible toutefois d'éliminer ce produit par rajout d'un excès de potasse, générant ainsi un sel de stannite soluble en milieu aqueux.



Nous avons également testé le fer(0) comme agent réducteur,²⁰⁹ combiné à de l'acide acétique et du chlorure d'ammonium. Ce système nous a permis de réduire à 51% le groupement nitro du composé **189** (schéma 83).

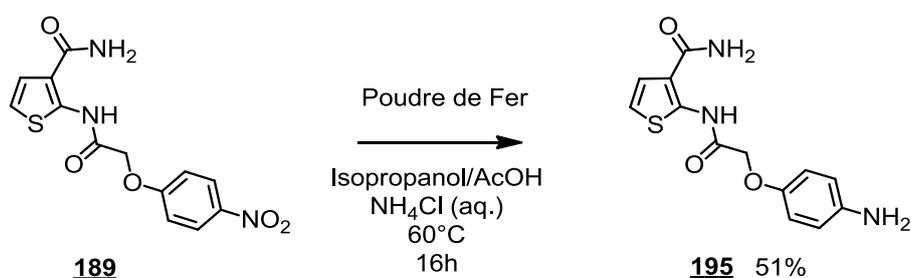


Schéma 83

4. Fermeture du cycle pyrimidinone

La fermeture du cycle pyrimidinone à partir des thiophènes dicarboxamides a déjà fait l'objet de plusieurs études. De manière générale, c'est l'utilisation d'hydroxyde de sodium qui a permis d'obtenir les meilleurs rendements.^{183,205,206} Appliquée à nos composés, les dérivés thiénoypyrimidinones **197** et **198** ont pu être obtenus après 8 heures de reflux dans le DMF (schéma 84).

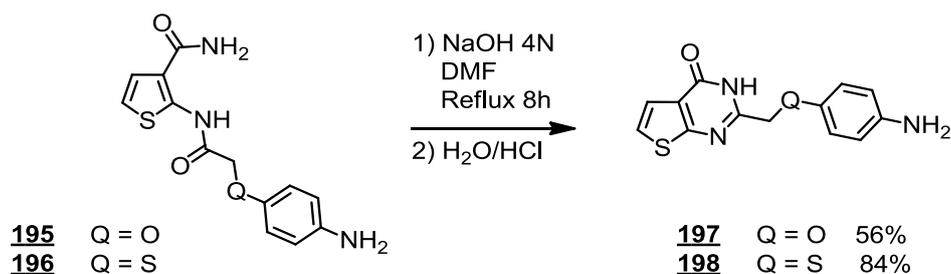


Schéma 84

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

5. Synthèse des urées

Enfin, la dernière étape de notre synthèse correspond à la formation des urées. Pour cela, les amines précédemment préparées sont mises en contact en milieu anhydre avec les phénylisocyanates commerciaux selon le même protocole décrit par Garofalo *et al.* (schéma 85 et tableau 22).⁶⁶

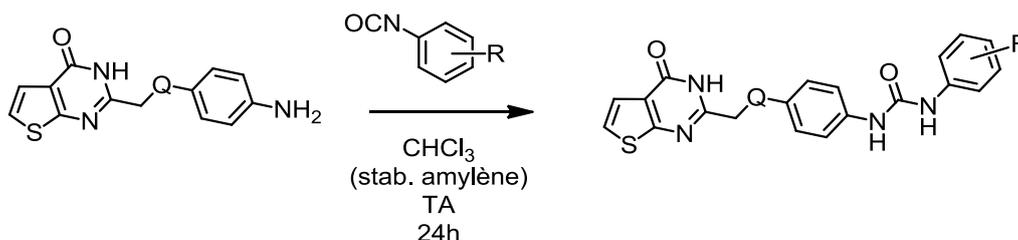
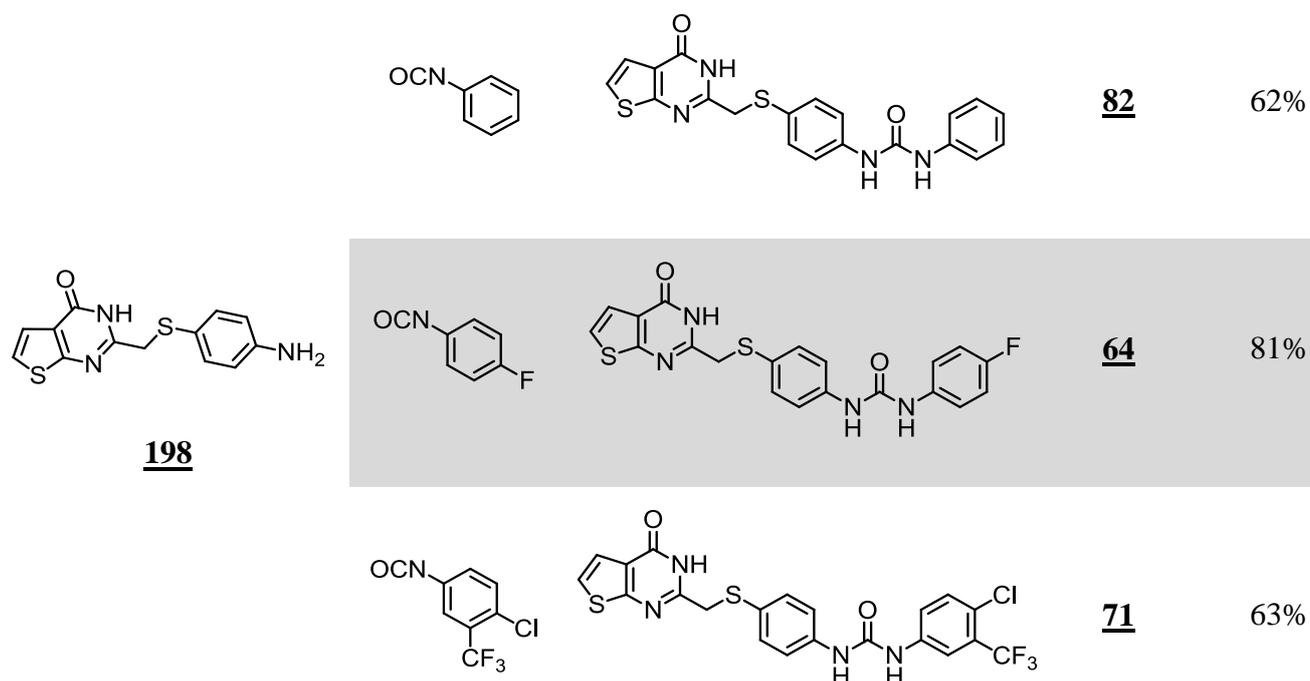


Schéma 85

Tableau 22

Diphénylurée	Phényl isocyanate	Composé	N°	Rendement
			<u>68</u>	62%
 <u>197</u>			<u>66</u>	84%
			<u>75</u>	83%

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés



La stratégie séquentielle que nous avons exposée ici permet donc d'accéder à 6 de nos cibles en 4 étapes à partir du thiophène **151**. Les rendements globaux s'échelonnent de 8% à 34% et sont globalement meilleurs en série soufrée qu'oxygénée.

6. Halogénéation en voie séquentielle

Pour conclure le développement de cette stratégie de synthèse, intéressons-nous à l'halogénéation de la position 6 du noyau thiénoypyrimidinone. Le succès de cette fonctionnalisation a été sérieusement compromis par plusieurs difficultés auxquelles nous avons été confrontées ; la plus importante étant de déterminer à quelle étape de la synthèse l'halogène doit être introduit.

La structure de nos composés restreint incontestablement les possibilités de réaliser une substitution électrophile aromatique sélective sur les molécules finales ou sur les intermédiaires. Les aromatiques de la chaîne latérale, activés par la fonction urée dans le cas des molécules finales ou activés par l'amine pour les intermédiaires **197** ou **198** apportent plusieurs sites d'halogénéation possibles en plus de ceux de la thiénoypyrimidinone. Seuls les intermédiaires **189** et **190**, porteurs d'un groupement nitro désactivant pourraient être halogénés de manière sélective sur le thiophène.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3H)-ones et leurs dérivés

Un test d'iodation du composé **189** avec le système $I_2/AgNO_3$ a permis de former le produit mono-iodé **199** avec un rendement modéré (schéma 86). Cependant, l'iodation sur le composé non cyclisé soulève un second problème, qui avait déjà été observé dans le cas de l'iodation du synthon **152**. La relative labilité de l'iode¹²⁹ augmente de manière corollaire la probabilité que notre composé soit dé-iodé au cours des étapes suivantes. Pour le vérifier, nous avons réalisé un essai de réduction dans les conditions décrites plus tôt. La RMN du proton du brut a révélé les deux doublets caractéristiques des protons du thiophène (schéma 86).

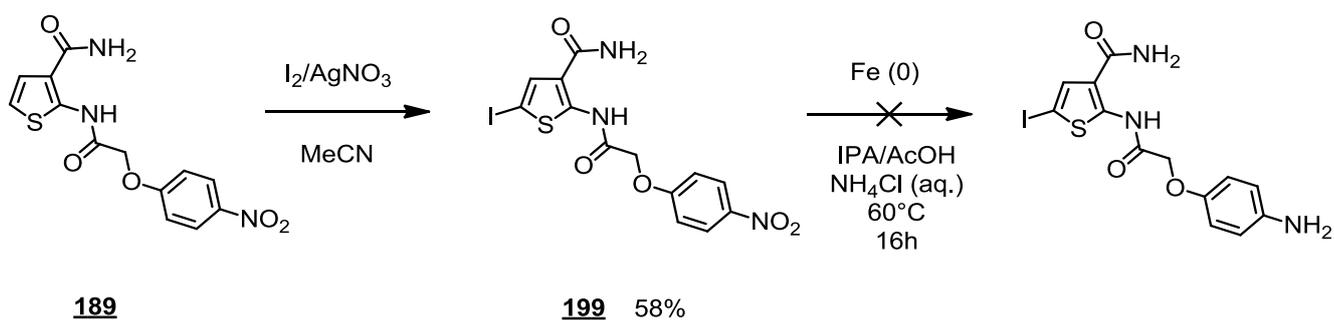


Schéma 86

IV. Conclusion

A l'issue de ce chapitre, nous avons pu établir deux voies de synthèses permettant l'accès à une série de composés au potentiel inhibiteur du VEGFR-2.

Malgré les difficultés rencontrées, chacune des deux voies exposées se complètent et donnent ainsi accès à une série de molécules cibles variablement modulées.

La voie de synthèse convergente permet d'accéder aux dérivés halogénés (noyau thiénoypyrimidinone fonctionnalisé en position 6 par un iode ou un brome), en série azotée (Q = NH) et série urée et acétamide. Par cette stratégie, 14 nouveaux composés ont pu être synthétisés en une ou trois étapes avec des rendements globaux s'échelonnant de 8 à 44%.

La voie de synthèse linéaire, quant à elle, est particulièrement adaptée à la synthèse des composés en série oxygénée et soufrée (Q = O, S), non-fonctionnalisés en position 6 de la thiénoypyrimidinone. Grâce à cette méthode, trois composés en série oxygénée et les trois analogues soufrés ont pu être synthétisés en 4 étapes à partir du 2-aminothiophène-3-carboxamide avec des rendements globaux compris entre 8 et 34%.

Chapitre IV Synthèse des thiénoypyrimidin-4-(3*H*)-ones et leurs dérivés

CHAPITRE V ÉVALUATIONS BIOLOGIQUES DES CIBLES

Dans le cadre d'une nouvelle collaboration avec l'Université de Lille, les tests d'inhibition enzymatique ont été réalisés par Séverine Ravez, doctorante à l'Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol.

I. Mesure du pourcentage d'inhibition des molécules à potentiel inhibiteur du VEGFR-2

A partir de récepteurs isolés EGFR (issus de membranes purifiées des cellules A431) ou du VEGFR-2 (protéine recombinante), les activités enzymatiques tyrosine kinase sont mesurées en suivant l'incorporation de γ -phosphate provenant d'ATP radioactif ($[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$) sur un substrat peptidique contenant des résidus tyrosine, le [Poly(Glu, Tyr) 4:1].

La radioactivité mesurée représente la quantité de substrats PolyGluTyr phosphorylés sous l'action de l'activité tyrosine kinase du récepteur. Du fait de la présence de protéines endogènes susceptibles d'être phosphorylées, un test est effectué en l'absence de PolyGluTyr et le résultat obtenu est soustrait à la valeur de nos composés. La radioactivité mesurée de chaque produit est déterminée par comptage.

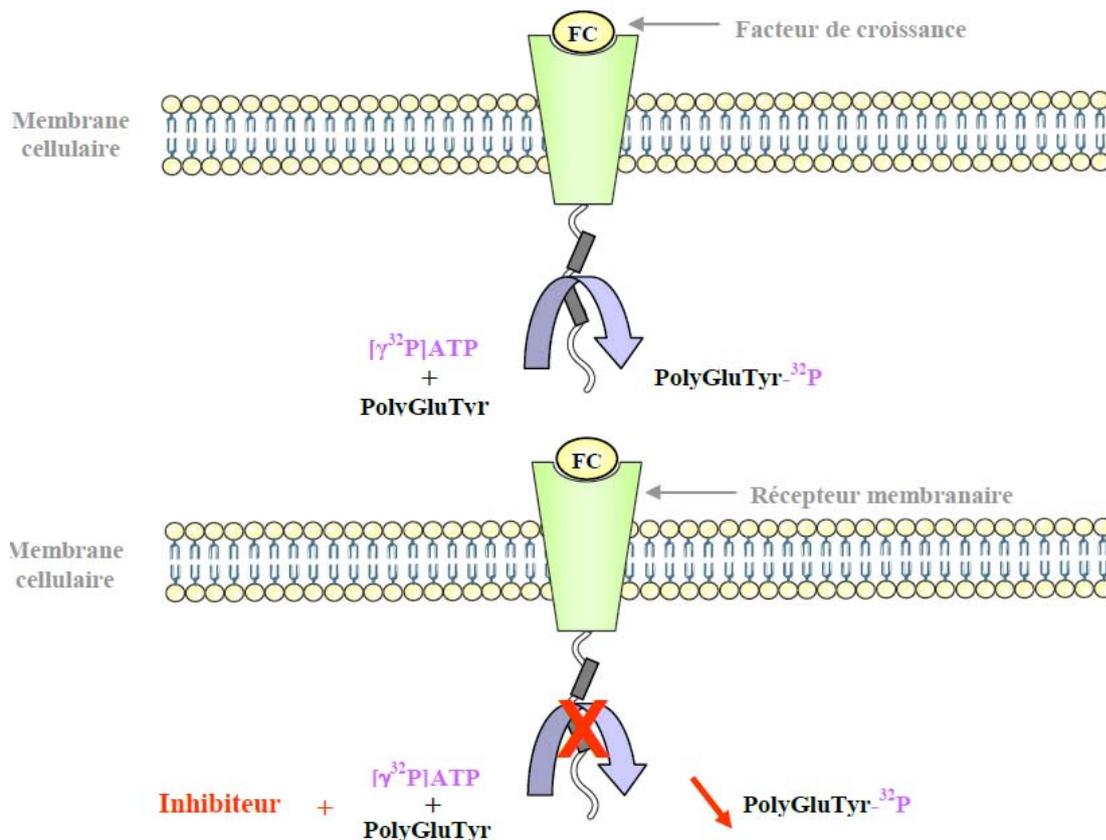


Figure 49 Incorporation de γ -phosphate provenant d'ATP radioactif ($[\gamma^{32}\text{P}]\text{ATP}$)

1. Protocole

La réaction se déroule dans une plaque 96 puits « Multiscreen Durapore » (Millipore). Les puits sont pré-mouillés avec 100µL d'eau. Les récepteurs sont pré-incubés (20ng d'EGFR et 10ng de VEGFR-2) en présence ou non de la molécule à tester pendant 5 minutes à 37°C.

Les composés testés sont dissous dans le DMSO. La concentration finale de DMSO dans les solutions est de 0,1 % (concentration qui n'a montré aucun effet sur l'activité tyrosine kinase).

La réaction pour l'activité du récepteur isolé dure 1h à 28°C en présence de 50 µL du réactif suivant :

- **pour l'EGFR** : HEPES 50mM pH 7,5, BSA 0,1mg.mL⁻¹, MnCl₂ 5mM, Na₃VO₄ 100µM, DTT 0,5mM, poly(Glu4/Tyr) 250µg.mL⁻¹, ATP 5µM, [γ^{32} P] ATP 0,5µCi
- **pour le VEGFR-2** : Tris 50mM pH 7,5, BSA 25µg.mL⁻¹, MnCl₂ 1,5mM, MgCl₂ 10mM, Na₃VO₄ 100µM, DTT 2,5mM, poly(Glu4/Tyr) 250µg.mL⁻¹, ATP 5µM, [γ^{32} P] ATP 0,5µCi, β -glycérophosphate 5mM.

La réaction est ensuite arrêtée par 20µL d'acide trichloroacétique 100% (TCA) et la précipitation dure 30 minutes à 4°C. Le système multiscreen (Millipore) est utilisé pour la filtration des puits et une dizaine de lavage (300 µL d'TCA à 10%) sont réalisés avant de sécher puis de découper les membranes de nitrocellulose situées au fond de chaque puits. Le comptage de la radioactivité est effectué dans une plaque 96 puits avec 150µL de liquide scintillant.

2. Expression des résultats

La radioactivité mesurée représente la quantité de substrats phosphorylés sous l'action des protéines tyrosine kinase. La quantité de substrats endogènes susceptibles d'être phosphorylés est déterminée en incubant le récepteur isolé dans les mêmes conditions que précédemment, mais en absence de substrat poly(Glu4/Tyr). Afin de déterminer la quantité de substrats poly(Glu4/Tyr) réellement phosphorylés, la radioactivité associée aux protéines endogènes est déduite de la radioactivité totale obtenue lors du comptage.

Chapitre V Evaluations biologiques des cibles

Pour chaque composé étudié, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition par rapport au témoin selon la formule :

$$\frac{(\text{PT-PBF}) \text{ composé testé} \times 100}{(\text{PT-PBF}) \text{ témoin}}$$

Avec :

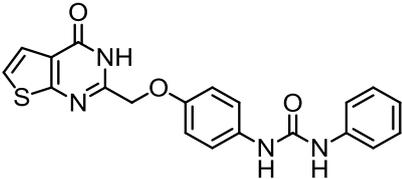
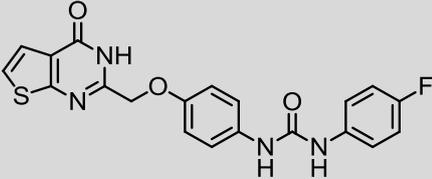
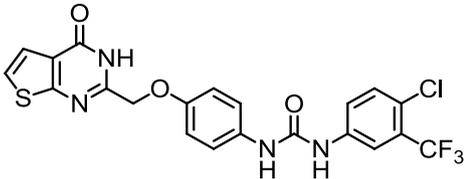
PT : la quantité de γ -phosphate totale incorporée

PBF : la quantité de γ -phosphate incorporée de façon spécifique

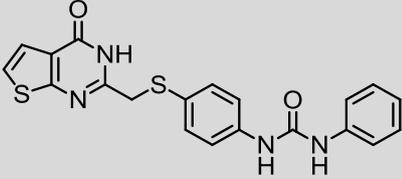
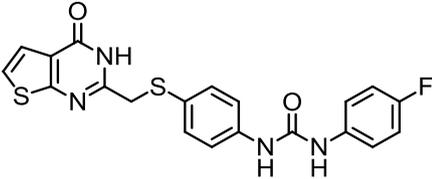
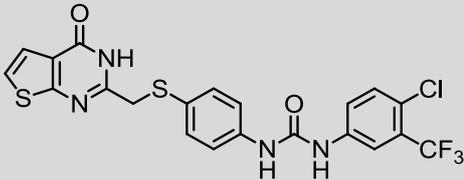
II. Résultats

Une première série de composés a été testée à 10 μ M.

Tableau 23

Molécule testée	Numéro	CI ₅₀ prédit nM	Rang	Inhibition enzymatique à 10 μ M	
				EGFR	VEGFR-2
	68	18,72	41	0%	9%
	66	23,47	39	0%	5%
	75	26,74	48	0%	13%

Chapitre V Evaluations biologiques des cibles

	<u>82</u>	56,90	55	0%	0%
	<u>64</u>	15,11	37	0%	0%
	<u>71</u>	23,52	44	0%	0%

A 10 μ M, les résultats obtenus montrent une totale inactivité en série soufrée et une inhibition inférieure ou égale à 13% sur le VEGFR-2 en série oxygénée. Pour rappel, dans le cadre des travaux préliminaires exposés par E. Perspice et présentés au chapitre II, les tests d'inhibition enzymatique avaient été réalisés à une concentration de 200 μ M, influençant par conséquent l'activité mesurée. Une prochaine batterie de tests pourra être réalisée à une concentration plus élevée afin de comparer plus facilement ces deux séries de molécules.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

Au cours de ce projet de thèse, nous avons développé plusieurs méthodologies de synthèse permettant l'accès à des dérivés bicycliques du thiophène : les thiéno[3,4-*b*]furanes, les thiéno[3,2-*b*]furanes, et la thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone.

Ces composés hétérocycliques constituent d'excellents précurseurs dans la conception de molécules à potentiel anti-angiogénique, notamment en ciblant l'inhibition du VEGFR-2. Afin d'en optimiser l'activité biologique, nous avons entrepris d'étudier l'influence de plusieurs modulations, plus particulièrement l'isomérisation et la fonctionnalisation. En nous aidant des prédictions générées par le modèle 3D-QSAR, nous avons alors pu définir une nouvelle série de composés combinant nos noyaux hétérocycliques de départ avec des motifs typiques d'inhibiteurs commerciaux tels que les diphénylurées ou les diphénylacétamides.

En série thiénofurane, bien que certains dérivés de l'isomère thiéno[3,4-*b*]furane étaient intéressants, nous avons constaté que c'était l'isomère thiéno[3,2-*b*]furane condensé à une triazine qui générait globalement les meilleures prédictions. Nous avons alors mis au point une méthode de synthèse chimiosélective qui permet à partir de thiophènes 3-*O*-alkylés adroitement substitués d'accéder à l'isomère voulu. Les composés ainsi synthétisés présentent l'avantage d'être déjà fonctionnalisés facilitant l'accès aux dérivés triaziniques envisagés.

En série thiénoypyrimidinone, la modélisation 3D-QSAR a permis de mettre en valeur l'efficacité des motifs diphénylurées mais aussi l'intérêt biologique de la fonctionnalisation de la position 6 de la thiénoypyrimidinone, notamment par un iode. Grâce à deux méthodologies de synthèse complémentaires, l'une convergente, l'autre séquentielle, nous avons été en mesure d'accéder à 20 des composés modélisés, variablement modulés en série oxygène, soufre et azote.

Une fois l'évaluation enzymatique de ces composés (actuellement en cours) terminée, nous pourrions comparer les résultats avec les prédictions du modèle 3D-QSAR. Quelles que soient les valeurs des pourcentages d'inhibition obtenus, les résultats constitueront de précieuses indications utiles à l'enrichissement du modèle prédictif 3D-QSAR mais également à l'optimisation d'une prochaine classe d'inhibiteurs potentiels du VEGFR-2.

Conclusion et perspectives

Perspectives

Comme nous l'avons montré au cours de ce manuscrit, ce projet de thèse a été articulé selon les voies de synthèse permettant d'accéder aux modulations des noyaux hétérocycliques potentiellement inhibiteurs du VEGFR-2.

Parmi les modulations du noyau thiénoypyrimidinone, la fonctionnalisation de la position 6 a été limitée au cas des halogènes. Toutefois, les calculs générés par le modèle 3D-QSAR prédisaient des activités prometteuses pour des dérivés couplés à des groupements indoles ou anisoles. Pour intégrer cette dernière modulation, nous avons envisagé de travailler à partir des dérivés halogénés **155** et **156**. Comme nous l'avons déjà écrit, les couplages pallado-catalysés type Suzuki sur les thiénoypyrimidinones ont déjà fait l'objet de plusieurs publications et la position 6 constitue une des positions privilégiées. Il serait donc intéressant de mettre au point une méthode de couplage afin d'accéder à cette dernière série de composés. En outre, nous pourrions explorer plus en détail la réactivité du noyau 2-chlorométhylthiéno[2,3-*d*]pyrimidinone vis-à-vis de la dimérisation et des substitutions nucléophiles (schéma 87).

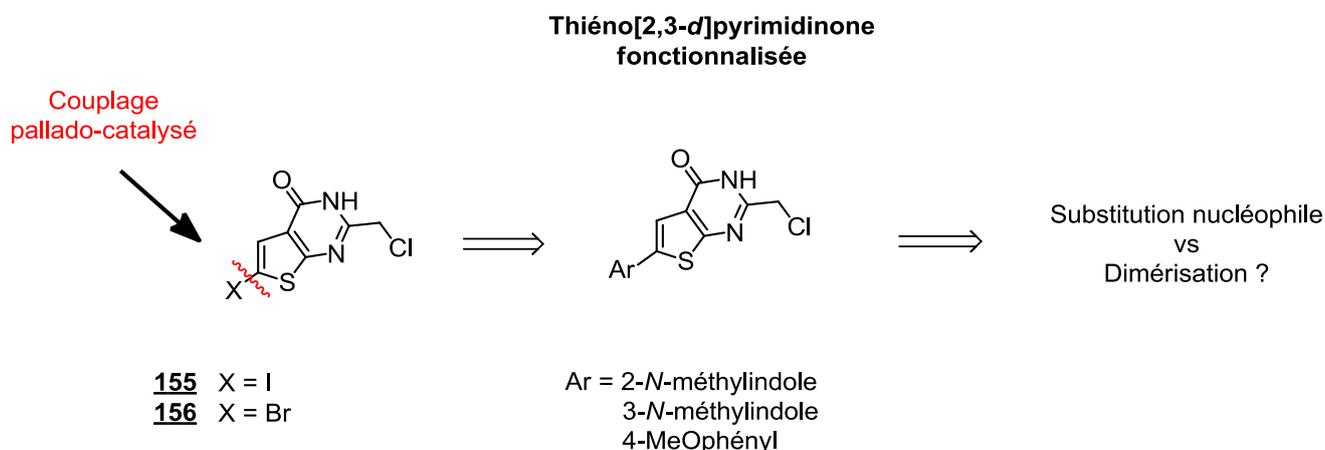


Schéma 87 Fonctionnalisation de la position 6 des thiénoypyrimidinones

En série thiénofurane, les premiers essais de synthèse du dérivé tricyclique en série pyrimidine n'ont permis de générer que l'intermédiaire 3-formamido-2-carbamyle-thiéno[3,2-*b*]furane **150**. De nombreuses conditions sont néanmoins décrites pour la synthèse de pyrimidinones condensées.¹⁵⁵ Une optimisation des conditions réactionnelles devrait permettre la formation du composé recherché. Ce dernier pourra ensuite être chloré en

Conclusion et perspectives

analogues du Cruciférane, de la Phaitanthrine, ou de la Tryptanthrine, notamment décrites pour leur potentiel anti-cancéreux (schéma 89).^{210,211}

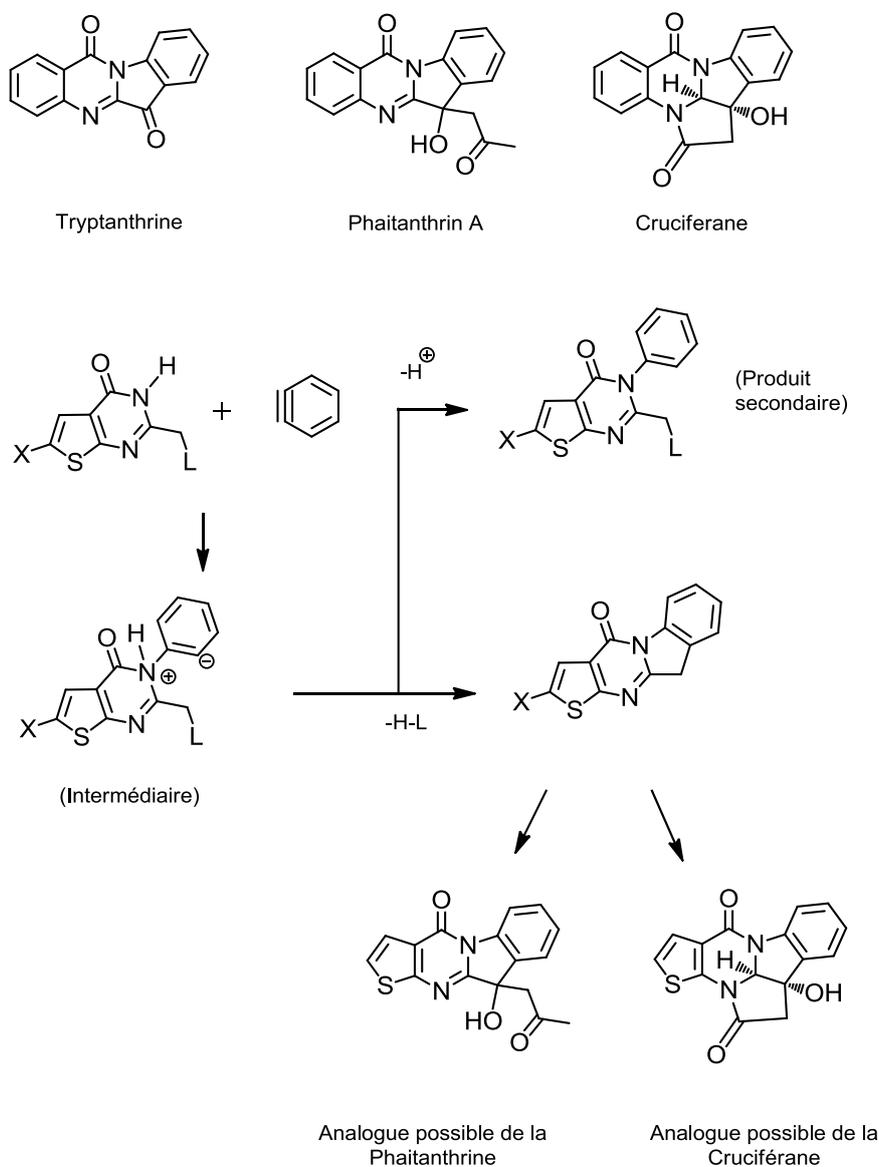


Schéma 89 Exploitation du caractère nucléophile de N-3, exemple de cibles potentielles

Enfin, en jouant sur la fonctionnalité *ortho*-amino-cyano ou bien *ortho*-amino-ester, nous avons vu qu'il était possible de moduler à notre guise les thiénofuranes et donc de synthétiser une large gamme de composés tricycliques. Il reste donc de nombreuses possibilités de

²¹⁰ Yang, S.; Li, X.; Hu, F.; Li, Y.; Yang, Y.; Yan, J.; Kuang, C.; Yang, Q., *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 56 (21), 8321-8331.

²¹¹ Liao X., Zhou X., Mak N-k., Leung K-n., *PLoS ONE*, **2013**, 8 (12): e82294

Conclusion et perspectives

fonctionnalisations envisageables du cycle furane (furopyridine, furopyrrole, etc), ou même du cycle thiophène dans le cas de l'isomère thiéno[3,2-*b*]furane (schéma 89).

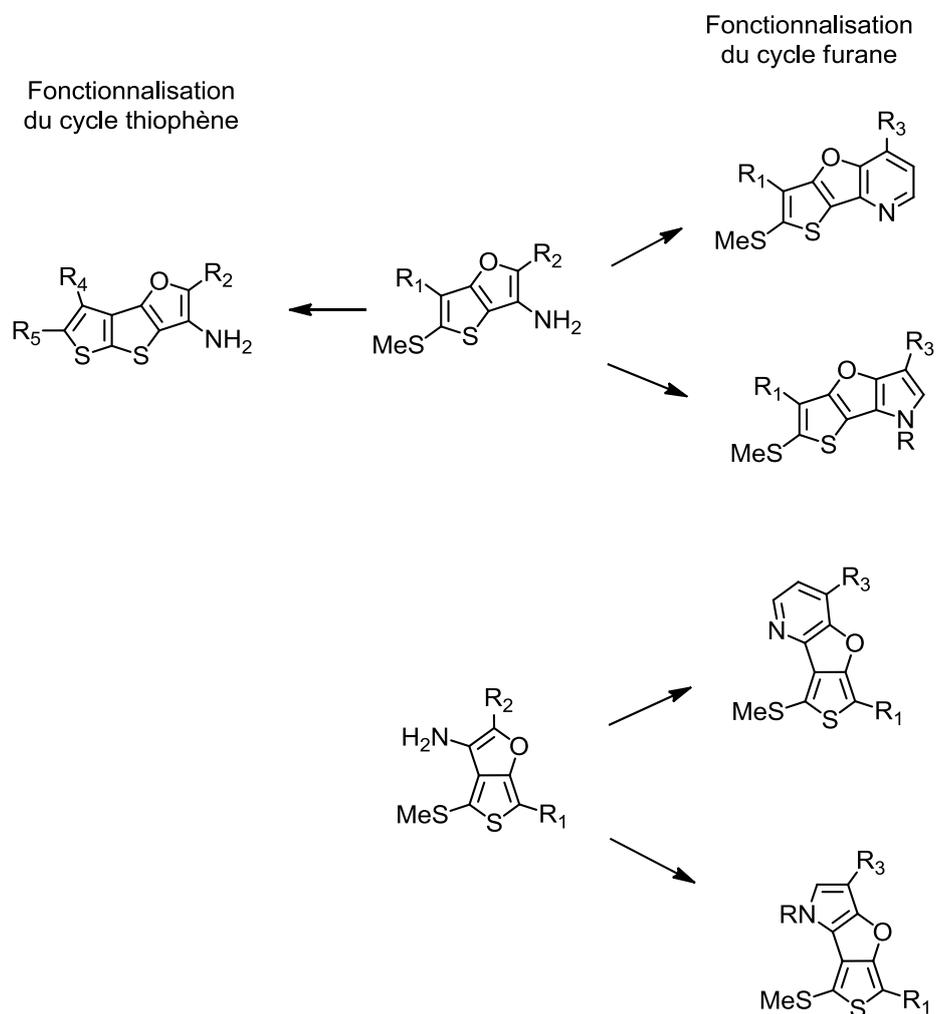


Schéma 90 Dérivés tricycliques possibles des thiénofuranes

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Généralités

1. Températures de fusion

Les points de fusion, exprimés en degré Celsius ($^{\circ}\text{C}$), sont mesurés sur un appareil SMP3 Stuart Scientific et n'ont pas été corrigés.

2. Spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de RMN du proton (RMN ^1H) et du carbone (RMN ^{13}C) sont enregistrés sur un spectromètre Bruker AC 400MHz ou 250MHz.

Les solvants utilisés (CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, $\text{Pyridine-}d_5$ ou $\text{Acétone-}d_6$) sont indiqués entre parenthèses.

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport à une référence interne (CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, $\text{Pyridine-}d_5$ ou $\text{Acétone-}d_6$).

Les abréviations suivantes sont utilisées :

s : singulet, sl : singulet large, d : doublet, t : triplet, d : quadruplet, m : multiplet.

3. Infrarouges

Les spectres infrarouges ont été réalisés soit sur le spectromètre Perkin-Elmer Bx FT-IR ou sur le spectromètre Perkin Elmer FT-IR Baragon 1000PC.

4. Spectres de masse

Les spectres de masse ont été réalisés sur les appareils Agilent Technologies GC-MS en impact électronique 70eV après séparation par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire, sur Bruker MICROTOF-Q ESI/QqTOF ou sur Varian-Ion Spectrometer ESI-FTICR/MS QFT-9 4T.

5. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur l'appareil Thermofinnigan FlashEA 1112.

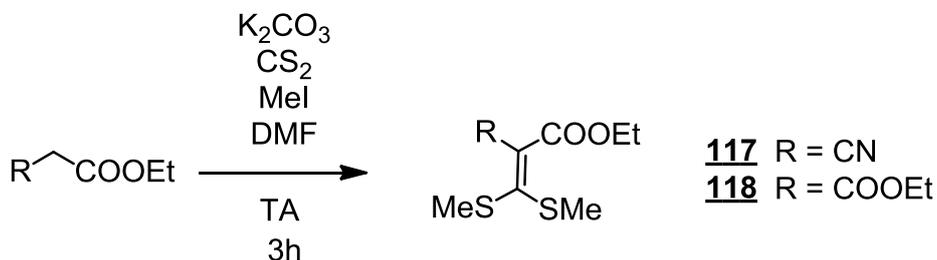
6. Appareillage micro-onde

Certaines réactions ont été réalisées dans un appareil micro-onde monomode Discover (CEM Corporation).

7. Solvants

La plupart des solvants sont utilisés dans leur grade technique, mais quand cela est précisé certains solvants ont été distillés avant utilisation : le THF a été distillé sur sodium et benzophénone puis conservé sur tamis moléculaire préalablement activé à l'étuve 140°C et le DMF a été bouilli avec un mélange azéotropique toluène/eau et utilisé directement. Enfin, le chloroforme utilisé est stabilisé à l'amylène.

II. Synthèse des cétènes dithioacétals



Mode opératoire²

Dans un tricol de 250mL muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre sont introduits le 2-cyanoacétate de méthyle ou le malonate de diéthyle (100mmol, 1éq.), le carbonate de potassium (100mmol, 13,8g, 1éq.) et 120mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis le disulfure de carbone (300mmol, 18,1mL, 3éq.) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 2 heures supplémentaires. Puis, deux équivalents d'iodométhane (200mmol, 12,6mL) sont additionnés goutte à goutte en veillant à maintenir une température inférieure à 40°C (température d'ébullition du disulfure de carbone) grâce à un bain de glace. Le mélange est ensuite agité pendant 3 heures à température ambiante puis décomposé sur 500mL d'eau. Dans le cas d'un solide attendu, il est filtré sous vide, rincé et séché pour donner le produit attendu. Si le produit est liquide, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec de l'éther diéthylique. La phase organique résultante est lavée 3 fois à l'eau et 3 fois avec HCl (1M), puis est séchée sur sulfate de magnésium avant d'évaporer le solvant.

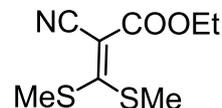
Partie expérimentale : Synthèse des cétènes dithioacétals

1. 2-Cyano-3,3-bis(méthylthio)acrylate d'éthyle 117

Ce composé est préparé à partir du 2-cyanoacétate d'éthyle.

Aspect : solide jaune

Rendement : 93%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.34$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 2.59 (s, 3H SMe) ; 2.73 (s, 3H SMe) ; 4.27 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : $\delta = 13.9$; 18.9 ; 20.9 ; 61.8 ; 98.9 ; 116.1 ; 162.8 ; 181.4 .

Point de fusion : 54°C

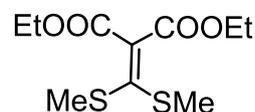
Litt : $54-56^\circ\text{C}^{123}$

2. Diéthyl 2-(bis(méthylthio)méthylène)malonate 118

Ce composé est préparé à partir du malonate de diéthyle.

Aspect : huile jaune

Rendement : 80%



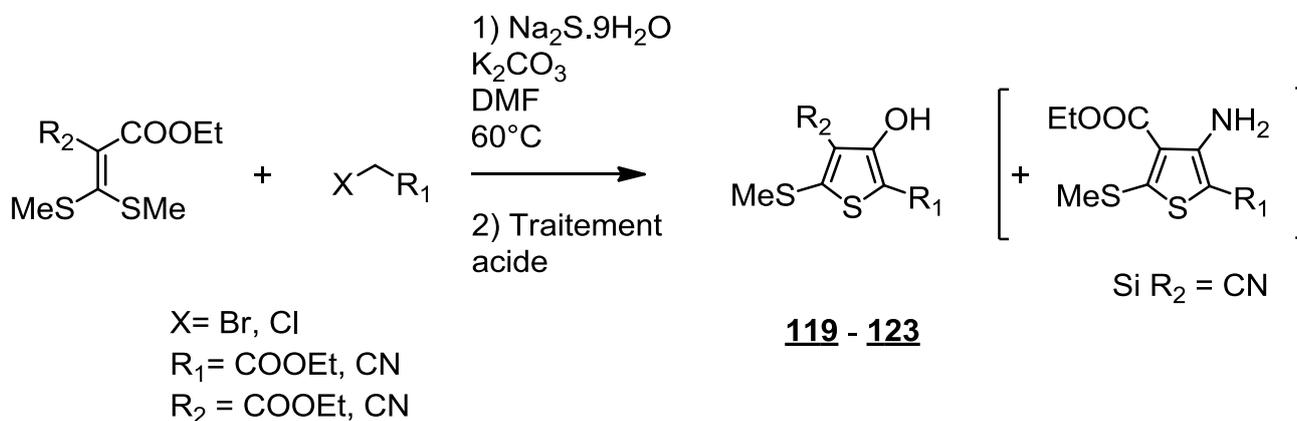
RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.25-1.33$ (m, $2x-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 2.44 (s, $2x\text{SMe}$) ; $4.16-4.30$ (m, $2x-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) : $\delta = 14.0$; 18.5 ; 61.4 ; 127.5 ; 158.6 ; 164.0 .

Partie expérimentale : Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés

III. Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés

Méthode A

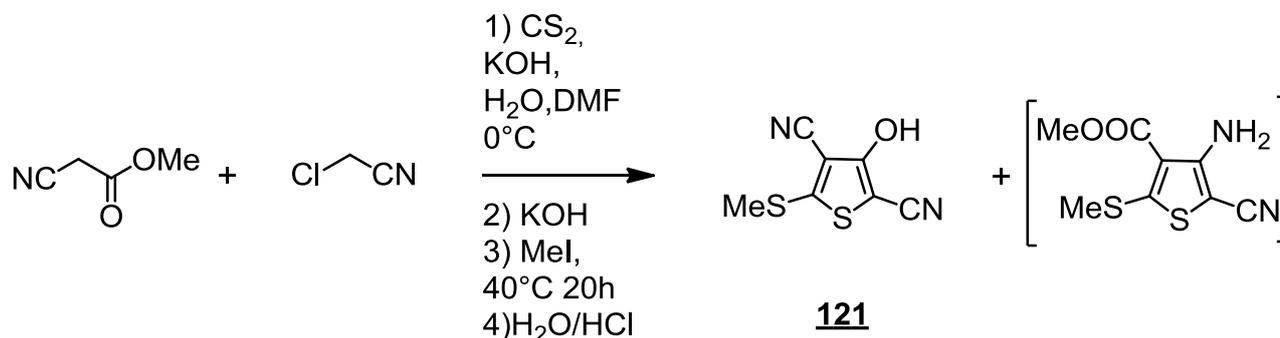


Mode opératoire¹²³

Le sulfure de sodium nonahydraté (10mmol, 2,40g) est broyé au mortier avant d'être mis en suspension dans 30mL de DMF. Ce mélange se colore en bleu-vert après avoir été chauffé à 60°C pendant 30 minutes. Le cétène dithioacétal (10mmol) est ajouté en une fois et la solution se colore en orange. Le mélange est agité pendant une heure à 60°C . Puis, 10mmol de l'halogénure activé sont additionnées en une fois et le mélange est agité pendant 30 minutes à 60°C . 10mmol (1,38g) de carbonate de potassium sont une nouvelle fois ajoutées en une fois et le milieu réactionnel est chauffé pendant 3 heures supplémentaires avant d'être laissé revenir à température ambiante. Le mélange est ensuite décomposé sur 300mL d'eau. A pH basique, le précipité formé est le 3-aminothiophène. Celui-ci est isolé par filtration et le filtrat est acidifié doucement avec HCl 2N. Le précipité qui se forme est filtré et rincé avec de l'eau pour donner le 3-hydroxythiophène. Le composé obtenu est en général suffisamment pur pour être utilisé directement. Si besoin, une recristallisation dans le méthanol ou éthanol peut être réalisée.

Partie expérimentale : Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés

Méthode B



Mode opératoire¹²⁷

Dans un ballon tricol de 100mL, surmonté d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée, et d'un thermomètre, 60mmol d'hydroxyde de potassium (3,37g) solubilisées dans 3mL d'eau sont additionnées goutte à goutte à une solution de cyanoacétate de méthyle (30mmol, 2,73mL), et de disulfure de carbone (30mmol, 1,81mL) dans 40mL de DMF. Une fois l'addition terminée, le mélange est refroidi à 0°C et laissé sous agitation à cette température pendant 20 minutes. 35mmol (2,27mL) de chloroacétonitrile sont ensuite ajoutées au goutte à goutte toujours à 0°C. Le mélange est ensuite agité pendant environ 45 minutes. Un équivalent d'hydroxyde de potassium (30mmol, 1,69g solubilisés dans 1,5mL d'eau) est ajouté lentement au milieu réactionnel. Puis l'ensemble est agité à 40°C pendant 2 heures. Un équivalent de iodométhane (30mmol, 1,89mL) est ensuite additionné goutte à goutte. Et le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant toute la nuit, puis décomposé sur 300mL d'eau glacée. La phase aqueuse ainsi obtenue est acidifiée avec HCl dilué. Le précipité formé est filtré et séché. Le thiophène **121** obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile.

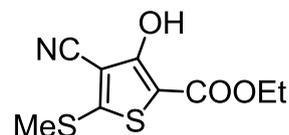
Partie expérimentale : Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés

1. 4-Cyano-3-hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2-carboxylate d'éthyle 119

Ce composé est synthétisé à partir du bromoacétate d'éthyle et du cétène **117** selon la **méthode A**.

Aspect : solide blanc

Rendement : 16%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.39$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 2.68 (s, 3H SMe) ; 4.37 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 9.86 (sl, OH).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : $\delta = 14.3$; 17.4 ; 61.7 ; 100.0 ; 102.0 ; 111.3 ; 159.3 ; 163.7 , 164.3 .

Point de fusion : 109°C

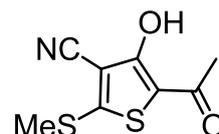
Litt : $109-111^\circ\text{C}^{123}$

2. 5-Acétyl-4-hydroxy-2-(méthylthio)thiophène-3-carbonitrile 120

Ce composé est préparé par la **méthode A**, à partir de chloroacétone et du cétène **117**.

Aspect : solide beige

Rendement : 50%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.42$ (s, 3H) ; 2.70 (s, 3H SMe) ; OH non visible.

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : $\delta = 17.3$; 27.4 ; 110.9 ; 111.6 ; 160.2 ; 166.0 ; 168.5 ; 192.3 .

Point de fusion : 144°C

Litt : $145-147^\circ\text{C}^{123}$

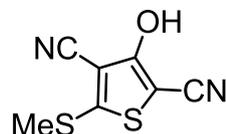
Partie expérimentale : Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés

3. 3-Hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarbonitrile 121

Ce composé est synthétisé à partir du chloroacétonitrile par la **méthode B**.

Aspect : solide beige

Rendement : 34%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 2.72$ (s, 3H SMe).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 17.2$; 83.0 ; 100.2 ; 112.4 ; 113.0 ; 159.0 ; 164.2.

Point de fusion : 202°C (déc.)

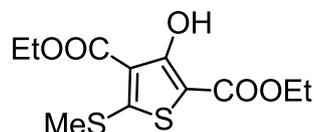
Litt : 200°C²¹²

4. 3-Hydroxy-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarboxylate de diéthyle 122

Ce composé est préparé par la **méthode A**, à partir du bromoacétate d'éthyle et du cétène **118**.

Aspect : solide jaune pâle

Rendement : 75%



RMN ^1H (250MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.31$ -1.44 (m, 2x-CH₂-CH₃) ; 2.58 (s, 3H SMe) ; 4.30-4.44 (m, 2x-CH₂-CH₃) ; 10.45 (sl, OH).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl₃) : $\delta = 13.9$; 14.0 ; 16.5 ; 60.5 ; 61.3 ; 102.2 ; 114.3 ; 154.6 ; 162.0 ; 163.3 ; 167.0.

Point de fusion : 96°C

Litt : 95-97°C¹²³

²¹² Luteijn, J. M.; Dolman, H.; Wals, H. C., *Tetrahedron* **1988**, 44 (18), 5921-5928.

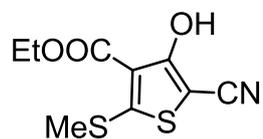
Partie expérimentale : Synthèse des 3-hydroxythiophènes polyfonctionnalisés

5. 5-Cyano-4-hydroxy-2-(méthylthio)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 123

Ce composé est préparé par la **méthode A**, à partir de chloroacétonitrile et de **118**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 76%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.45$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.25\text{Hz}$) ; 2.62 (s, 3H SMe) ; 4.45 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.25\text{Hz}$) ; 10.22 (s, OH).

RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) : $\delta = 14.2$; 16.8 ; 62.4 ; 82.0 ; 112.2 , 112.2 ; 158.49 ; 164.8 ; 165.1 .

Point de fusion : 108°C

Litt : $109-110^\circ\text{C}^{123}$

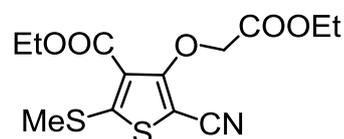
Partie expérimentale : O-Alkylation des thiophènes polysubstitués

2. 5-Cyano-4-(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)-2-(méthylthio)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 125

Ce composé est synthétisé à partir de 123.

Aspect : solide beige

Rendement : 97%



RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) : δ = 1.33 (t, -CH₂-CH₃, J = 7.25 Hz) ; 1.38 (t, -CH₂-CH₃, J = 7.25Hz) ; 2.57 (s, 3H SMe) ; 4.33 (m, 2x-CH₂-CH₃) ; 4.97 (s, 2H -O-CH₂-).

RMN ¹³C (62.5MHz, CDCl₃) : δ = 14.1 ; 14.2 ; 16.9 ; 61.4 ; 61.8 ; 69.1 ; 86.8 ; 112.8 ; 118.1 ; 159.2 ; 161.4 ; 161.9 ; 167.3.

IR (KBr) : 2200cm⁻¹, 1767cm⁻¹, 1682cm⁻¹

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C₁₃H₁₅NO₅S₂ + Na]⁺ : 352.0284 ; trouvé : 352.0273.

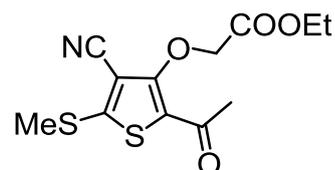
Point de fusion : 124°C

3. 2-((2-Acétyl-4-cyano-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)oxy)acétate d'éthyle 126

Ce composé est synthétisé à partir de 120.

Aspect : solide rose

Rendement : 89%



RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) : δ = 1.32 (t, -CH₂-CH₃, J = 7.25Hz) ; 2.60 (s, 3H SMe) ; 2.67 (s, 3H) ; 4.28 (q, -CH₂-CH₃, J = 7.25Hz) ; 5.08 (s, 2H -O-CH₂-).

RMN ¹³C (62.5MHz, CDCl₃) : δ = 14.1 ; 17.1 ; 29.1 ; 62.0 ; 69.0 ; 99.5 ; 112.5 ; 125.8 ; 156.3 ; 161.1 ; 167.3 ; 189.1.

IR (KBr) : 2212cm⁻¹, 1750cm⁻¹, 1644cm⁻¹

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C₁₂H₁₃NO₄S₂ + Na]⁺ : 322.0178 ; trouvé : 322.0199.

Point de fusion : 117°C

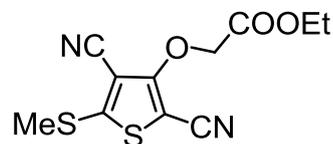
Partie expérimentale : O-Alkylation des thiophènes polysubstitués

4. 2-((2,4-Dicyano-5-(méthylthio)thiophèn-3-yl)oxy)acétate d'éthyle 127

Ce composé est préparé à partir de 121.

Aspect : solide gris

Rendement : 74%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : δ = 1.33 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.25\text{Hz}$) ; 2.68 (s, 3H SMe) ; 4.32 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 5.06 (s, 2H $-\text{O}-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : δ = 13.9 ; 16.8 ; 61.4 ; 68.1 ; 84.2 ; 98.8 ; 111.3 ; 111.8 ; 159.6 ; 161.1 ; 167.3.

IR (KBr) : 2224cm^{-1} , 2202cm^{-1} , 1752cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025 ; trouvé : 305.0014.

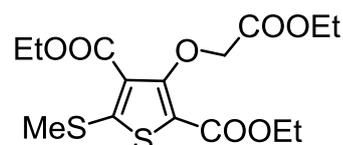
Point de fusion : 118°C

5. 3-(2-Ethoxy-2-oxoéthoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarboxylate de diéthyle 128

Ce composé est synthétisé à partir de 122.

Aspect : solide jaune

Rendement : 80%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : δ = 1.33 (m, 3x- CH_2-CH_3) ; 2.58 (s, 3H SMe) ; 4.31 (m, 3x- CH_2-CH_3) ; 4.75 (s, 2H $-\text{O}-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : δ = 14.1 ; 14.2 ; 14.2 ; 16.8 ; 61.0 ; 61.1 ; 61.2 ; 70.9 ; 115.8 ; 121.0 ; 157.4 ; 158.6 ; 160.0 ; 162.2 ; 168.2.

IR (KBr) : 1761cm^{-1} , 1744cm^{-1} , 1703cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 399.0543 ; trouvé : 399.0546.

Point de fusion : 86°C

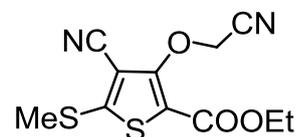
Partie expérimentale : *O*-Alkylation des thiophènes polysubstitués

6. 4-Cyano-3-(cyanométhoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2-carboxylate d'éthyle 129

Ce composé est synthétisé à partir de **119**.

Aspect : solide beige

Rendement : 91%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 1,38$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.25\text{Hz}$) ; 2.68 (s, 3H SMe) ; 4.36 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 5.20 (s, 2H $-\text{O}-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : $\delta = 14.2$; 17.1 ; 58.5 ; 61.7 ; 92.8 ; 111.5 ; 113.9 ; 118.1 ; 160.4 ; 160.7 ; 160.9 .

IR (KBr) : 2222cm^{-1} , 2204cm^{-1} , 1687cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{K}]^+$: 320.9764 ; trouvé : 320.9787 .

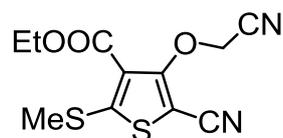
Point de fusion : 127°C

7. 5-Cyano-4-(cyanométhoxy)-2-(méthylthio)thiophène-3-carboxylate d'éthyle 130

Ce composé est synthétisé à partir de **123**.

Aspect : solide blanc

Rendement : 91%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.42$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 2.63 (s, 3H SMe) ; 4.42 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 5.05 (s, 2H $-\text{O}-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : $\delta = 14.2$; 17.1 ; 58.6 ; 61.7 ; 92.8 ; 111.5 ; 113.9 ; 118.1 ; 160.4 ; 160.7 ; 160.9 .

IR (KBr) : 2204cm^{-1} , 2154cm^{-1} , 1677cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{K}]^+$: 320.9764 ; trouvé : 320.9755 .

Point de fusion : 115°C

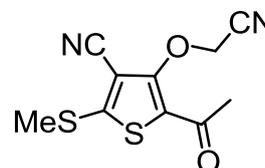
Partie expérimentale : O-Alkylation des thiophènes polysubstitués

8. 5-Acétyl-4-(cyanométhoxy)-2-(méthylthio)thiophène-3-carbonitrile 131

Ce composé est synthétisé à partir de 120.

Aspect : solide brun

Rendement : 62%



RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) : δ = 2.58 (s, 3H) ; 2.70 (s, 3H SMe) ; 5.17 (s, 2H -O-CH₂-).

RMN ¹³C (62.5MHz, CDCl₃) : δ = 17.3 ; 29.0 ; 57.9 ; 101.0 ; 111.7 ; 113.6 ; 128.0 ; 154.3 ; 160.8 ; 187.8.

IR (KBr) : 2222cm⁻¹, 2217cm⁻¹, 1647cm⁻¹

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C₁₀H₈N₂O₂S₂ + Na]⁺ : 274.9919 ; trouvé : 274.9908.

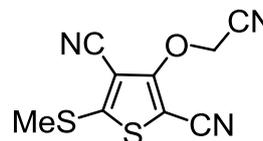
Point de fusion : 131°C

9. 3-(Cyanométhoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarbonitrile 132

Ce composé est préparé à partir de 121.

Aspect : solide gris

Rendement : 38%



RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) : δ = 2.72 (s, 3H SMe) ; 5.23 (s, 2H -O-CH₂-).

RMN ¹³C (62.5MHz, CDCl₃) : δ = 17.5 ; 56.9 ; 88.4 ; 101.2 ; 110.3 ; 110.8 ; 112.9 ; 159.3 ; 159.6.

IR (KBr) : 2216cm⁻¹

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C₉H₅N₃O₂S₂ + Na]⁺ : 257.9766 ; trouvé : 257.9759.

Point de fusion : 119°C

Partie expérimentale : O-Alkylation des thiophènes polysubstitués

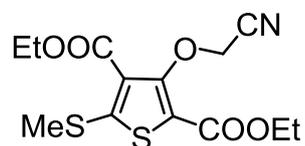
10.3-(Cyanométhoxy)-5-(méthylthio)thiophène-2,4-dicarboxylate de diéthyle

133

Ce composé est synthétisé à partir de 122.

Aspect : solide gris

Rendement : 45%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : δ = 1.41 (m, 2x- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 2.66 (s, 3H SMe) ; 4.28 (m, 2x- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 5.03 (s, 2H -O- CH_2 -).

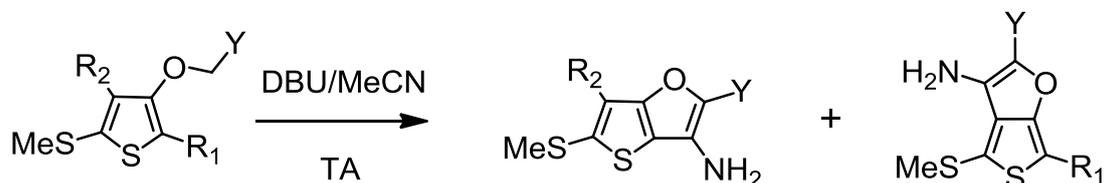
RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : δ = 14.3 ; 16.9 ; 16.9 ; 58.8 ; 61.3 ; 61.6 ; 114.9 ; 116.6 ; 120.3 ; 157.1 ; 158.6 ; 159.8 ; 161.9.

IR (KBr) : 2203 cm^{-1} , 1706 cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 352.0284 ; trouvé : 352.0285.

Point de fusion : 117°C

V. Synthèse des amino-thiéno[3,2-*b*]furanes et amino-thiéno[3,4-*b*]furanes.



134 - 143

Procédure générale

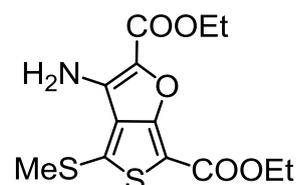
A une solution du thiophène *O*-alkylé (1mmol) dans l'acétonitrile (1,5mL) est ajouté du 1,8-diazabicycloundec-7-ène (DBU) (1,5mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à consommation totale du produit de départ. Après 3 à 18 heures, soit le précipité formé est directement filtré soit le mélange réactionnel est décomposé sur de l'eau glacée (~50mL), et le précipité alors formé est filtré et rincé à l'eau. Le produit brut obtenu peut être recristallisé dans l'acétonitrile ou bien être purifié par chromatographie sur colonne.

1. 3-Amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4-*b*]furan-2,6-dicarboxylate de diéthyle
134

Ce composé est préparé à partir de **124** après 5h d'agitation.

Aspect : solide brun

Rendement : 86%



RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.27 (m, 6H, 2x-CH₂-CH₃) ; 2.72 (s, 3H SMe) ; 4.26 (m, 2x-CH₂-CH₃) ; 5.98 (sl, NH₂).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 14.2 ; 14.4 ; 18.8 ; 59.7 ; 60.6 ; 102.1 ; 127.4 ; 130.1 ; 136.8 ; 138.1 ; 154.7 ; 159.2 ; 160.5.

IR (KBr) : 3488cm⁻¹, 3386cm⁻¹, 1698cm⁻¹

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₁₃H₁₅NO₅S₂ + Na]⁺ : 352.0284 ; trouvé : 352.0318.

Point de fusion : 129°C

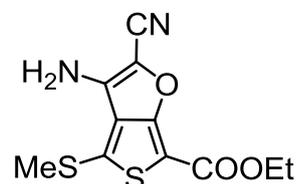
Partie expérimentale : Synthèse des amino-thiénofuranes

2. 3-Amino-2-cyano-4-(méthylthio)thiéno[3,4-b]furan-6-carboxylate d'éthyle 135

Ce composé est préparé à partir de **129** après 12h d'agitation.

Aspect : solide brun

Rendement : 7%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.28 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 2.74 (s, 3H SMe) ; 4.24 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 6.44 (sl, NH_2).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.2 ; 18.7 ; 60.8 ; 102.6 ; 113.8 ; 113.9 ; 126.0 ; 138.4 ; 139.5 ; 154.7 ; 159.2.

IR (KBr) : 3341cm^{-1} , 2197cm^{-1} , 1696cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025 ; trouvé : 305.0015.

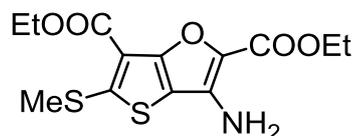
Point de fusion: 128°C

3. 3-amino-5-(méthylthio)thiéno[3,2-b]furan-2,6-dicarboxylate de diéthyle 136

Ce composé est synthétisé à partir de **125** après 18h d'agitation.

Aspect : solide brun

Rendement : 29%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.27 (q, 2x- CH_2-CH_3 , $J = 7\text{Hz}$) ; 2.64 (s, 3H SMe) ; 4.29 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 4.22 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 6.35 (sl, NH_2).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.2 ; 14.5 ; 16.4 ; 59.0 ; 60.5 ; 110.6 ; 110.9 ; 125.6 ; 139.9 ; 155.3 ; 159.6 ; 159.8 ; 160.7.

IR (KBr) : 3474cm^{-1} , 3289cm^{-1} , 1687cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 352.0284 ; trouvé : 352.0291.

Point de fusion : 213°C

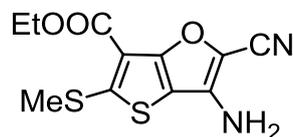
Partie expérimentale : Synthèse des amino-thiénofuranes

4. 3-Amino-2-cyano-5-(méthylthio)thiéno[3,2-*b*]furan-6-carboxylate d'éthyle 137

Ce composé est synthétisé à partir de **130** après 3h d'agitation.

Aspect : solide blanc

Rendement : 73%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.29 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7\text{Hz}$) ; 2.64 (s, 3H SMe) ; 4.29 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J=7\text{Hz}$) ; 6.64 (sl, NH_2).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.2 ; 16.3 ; 60.5 ; 109.5 ; 110.3 ; 110.6 ; 114.6 ; 142.4 ; 155.5 ; 160.5 ; 160.8.

IR (KBr) : 3421 cm^{-1} , 3350 cm^{-1} , 2189 cm^{-1} , 1682 cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025 ; trouvé : 305.0032.

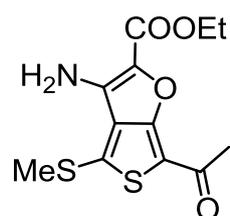
Point de fusion : $>260^\circ\text{C}$

5. 6-Acétyle-3-amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4-*b*]furan-2-carboxylate d'éthyle 138

Ce composé est préparé à partir de **126** après 3h d'agitation.

Aspect : solide jaune

Rendement : 77%



RMN ^1H (250MHz, CDCl_3) : δ = 1.41 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 2.64 (s, 3H SMe) ; 2.69 (s, 3H) ; 4.39 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7\text{Hz}$) ; 5.15 (sl, NH_2).

RMN ^{13}C (62.5MHz, CDCl_3) : δ = 14.5 ; 19.8 ; 28.3 ; 60.5 ; 116.7 ; 128.9 ; 131.7 ; 136.4 ; 139.0 ; 153.9 ; 161.5 ; 187.6.

IR (KBr) : 3436 cm^{-1} , 3323 cm^{-1} , 1667 cm^{-1} , 1619 cm^{-1}

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 322.0178 ; trouvé : 322.0175.

Point de fusion : 208°C

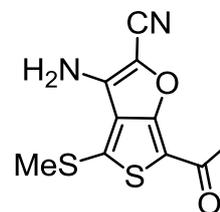
Partie expérimentale : Synthèse des amino-thiénofuranes

6. 6-Acétyl-3-amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4-b]furan-2-carbonitrile 139

Ce composé est préparé à partir de **131** après 3h d'agitation.

Aspect : solide jaune

Rendement : 57%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 2.46 (s, 3H) ; 2.72 (s, 3H SMe) ; 6.49 (sl, NH $_2$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 18.3 ; 27.9 ; 113.8 ; 113.9 ; 114.3 ; 125.5 ; 139.9 ; 141.8 ; 153.7 ; 185.9.

IR (KBr) : 3421cm $^{-1}$, 3341cm $^{-1}$, 2194cm $^{-1}$, 1621cm $^{-1}$

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{10}$ H $_8$ N $_2$ O $_2$ S $_2$ + Na] $^+$: 274.9919 ; trouvé : 274.9913.

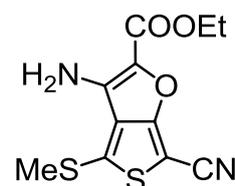
Point de fusion : 218°C

7. 3-Amino-6-cyano-4-(méthylthio)thiéno[3,4-b]furan-2-carboxylate d'éthyle 140

Ce composé est préparé à partir de **127** après 3h d'agitation.

Aspect : solide jaune

Rendement : 16%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.27 (t, -CH $_2$ -CH $_3$, J = 7Hz) ; 2.74 (s, 3H SMe) ; 4.27 (q, -CH $_2$ -CH $_3$, J = 7Hz) ; 6.11 (sl, NH $_2$).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.3 ; 19.0 ; 59.9 ; 78.6 ; 111.6 ; 126.3 ; 130.6 ; 136.9 ; 139.8 ; 158.1 ; 160.2.

IR (KBr) : 3488cm $^{-1}$, 3386cm $^{-1}$, 2219cm $^{-1}$, 1698cm $^{-1}$

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{11}$ H $_{10}$ N $_2$ O $_3$ S $_2$ + Na] $^+$: 305.0025 ; trouvé : 305.0006.

Point de fusion : 148°C

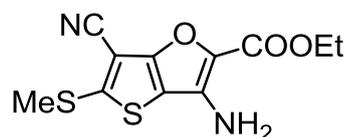
Partie expérimentale : Synthèse des amino-thiénofuranes

8. 3-Amino-6-cyano-5-(méthylthio)thiéno[3,2-b]furan-2-carboxylate d'éthyle 142

Ce composé est préparé à partir de 127 après 3h d'agitation.

Aspect : solide jaune

Rendement : 7%



RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.25 (t, -CH₂-CH₃, J = 7Hz) ; 2.77 (s, 3H SMe) ; 4.24 (q, -CH₂-CH₃, J = 7Hz) ; 6.49 (sl, NH₂).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 14.5 ; 18.3 ; 59.4 ; 93.6 ; 111.4 ; 113.8 ; 126.7 ; 139.9 ; 154.0 ; 158.5 ; 159.6.

IR (KBr) : 3428cm⁻¹ ; 3334cm⁻¹ ; 2201cm⁻¹ ; 1664cm⁻¹

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₁₁H₁₀N₂O₃S₂ + Na]⁺ : 305.0025 ; trouvé : 305.0042.

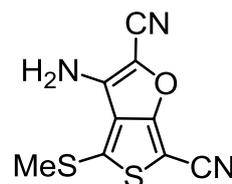
Point de fusion : 149°C

9. 3-Amino-4-(méthylthio)thiéno[3,4-b]furan-2,6-dicarbonitrile 141

Ce composé est préparé à partir de 132 après 3h d'agitation.

Aspect : solide jaune

Rendement : traces



RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 2.72 (s, 3H SMe) ; 6.59 (sl, NH₂).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 18.9 ; 79.0 ; 111.2 ; 113.3 ; 114.7 ; 125.0 ; 139.8 ; 140.0 ; 158.1.

IR (KBr) : 3426cm⁻¹ ; 3341cm⁻¹ ; 2227cm⁻¹ ; 2194cm⁻¹

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₉H₅N₃OS₂ + Na]⁺ : 257.9766 ; trouvé : 257.9771.

Point de fusion : 219°C

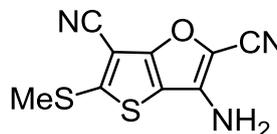
Partie expérimentale : Synthèse des amino-thiénofuranes

10. 3-Amino-5-(méthylthio)thiéno[3,2-*b*]furan-2,6-dicarbonitrile 143

Ce composé est préparé à partir de **132** après 3h d'agitation.

Aspect : solide jaune

Rendement : 67%



RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 2.71 (s, 3H SMe) ; 6.83 (sl, NH₂).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 18.2 ; 93.5 ; 110.9 ; 111.1 ; 113.2 ; 113.8 ; 142.5 ; 154.3 ; 159.8.

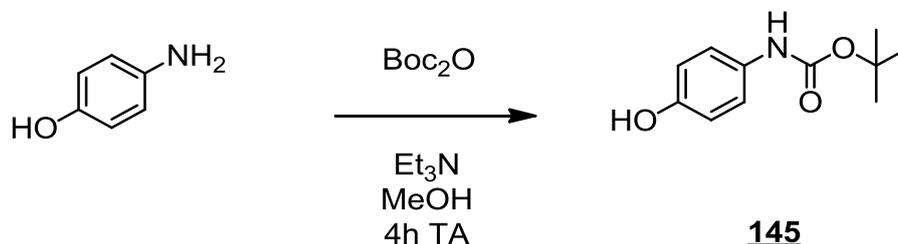
IR (KBr) : 3426cm⁻¹ ; 3341cm⁻¹ ; 2227cm⁻¹ ; 2194cm⁻¹

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₉H₅N₃OS₂ + Na]⁺ : 257.9771 ; trouvé : 257.9775.

Point de fusion : 217°C

VI. Synthèse de nucléophiles en série oxygénée

1. Préparation du *tert*-butyl(4-hydroxyphényl)carbamate **145**

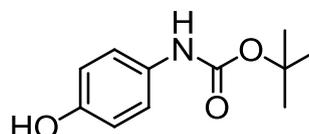


Mode opératoire¹⁵³

Le 4-aminophénol (9mmol, 0,98g) est solubilisé dans 45mL de méthanol. Après addition de 1,5 équivalents de triéthylamine (13,5mmol, 1,89mL), le dicarbonate de di-*tert*-butyle (1,2éq., 10,8mmol, 2,36g) est ajouté doucement. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est recristallisé dans un mélange CH₂Cl₂/éther de pétrole.

Aspect : paillettes incolores

Rendement : 84%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.45 (s, 9H) ; 6.64 (d, 2H, J = 8.8Hz) ; 7.20 (d, 2H, J = 8.8Hz) ; 8.97 (sl, OH) ; 9.02 (s, NH).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 28.2 ; 78.4 ; 115.0 ; 120.0 ; 131.0 ; 152.5 ; 153.0.

Point de fusion : 144-145°C

Litt : 146°C²¹³

²¹³ Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A. K., *Organic Letters* **2006**, 8 (15), 3259-3262.

Partie expérimentale : Synthèse de nucléophiles en série oxygénée

2. Synthèse des 1-(4-hydroxyphényl)-3-phénylurées



Mode opératoire général¹⁵⁴

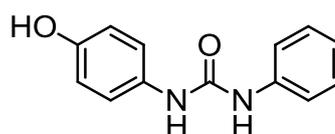
Dans un ballon monocol sont mélangés 5mmol de 4-aminophénol (0,56g) en suspension dans 15mL d'acétonitrile (préalablement séché sur tamis moléculaire) et 1,1 équivalents du phénylisocyanate approprié. Le tout est porté à reflux pendant 1 à 5 heures. Une fois l'aminophénol intégralement consommé, le milieu réactionnel est laissé refroidir à température ambiante pendant une heure. Les cristaux formés sont filtrés et rincés avec de l'acétonitrile froid pour donner l'urée suffisamment pure pour pouvoir être utilisée sans purification intermédiaire.

a. 1-(4-Hydroxyphényl)-3-phénylurée 148

Ce composé est préparé à partir de phénylisocyanate.

Aspect : aiguilles roses

Rendement : 90%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 6.69 (d, 2H, J = 8.8Hz) ; 6.94 (t, 1H, J = 7.2Hz) ; 7.22 (t, 2H, J = 8.8Hz) ; 7.26 (t, 2H, J = 7.6Hz) ; 7.41 (d, 2H, J = 7.6Hz) ; 8.31 (s, NH) ; 8.52 (s, NH) ; 9.05 (s, OH).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 115.1 ; 118.0 ; 120.4 ; 121.4 ; 128.7 ; 131.1 ; 140.0 ; 152.5 ; 152.8.

Analyse élémentaire : C₁₃H₁₂N₂O₂ ; M= 228.247 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 68.41 ; H, 5.30 ; N, 12.27

Trouvé : % C, 68.35 ; H, 5.71 ; N, 12.04

Partie expérimentale : Synthèse de nucléophiles en série oxygénée

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{13}H_{12}N_2O_2 + H]^+$: 229.0972 ; trouvé : 229.1021.

Point de fusion : 224-228°C

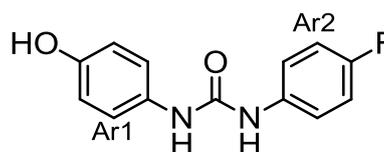
Litt : 224-226°C²¹⁴

b. 1-(4-Fluorophényl)-3-(4-hydroxyphényl)urée 149

Ce composé est préparé à partir de 4-fluorophénylisocyanate.

Aspect : aiguilles grises

Rendement : 90%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 6.68 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.10 (m, 2H Ar2) ; 7.21 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.44 (m, 2H Ar2) ; 8.23 (s, NH) ; 8.55 (s, NH) ; 9.06 (s, OH). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 115.1 (d) ; 115.7 (d) ; 120.5 ; 131.0 ; 136.3 ; 152.6 (d) ; 155.9 ; 158.3 ; 162.4.

Analyse élémentaire : C₁₃H₁₁FN₂O₂ ; M= 246.237 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 62.14 ; H, 4.60 ; N, 11.14 (+2% H₂O)

Trouvé : % C, 62.38 ; H, 5.00 ; N, 11.05

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{13}H_{11}FN_2O_2 + Na]^+$: 269.0697 ; trouvé : 269.0694.

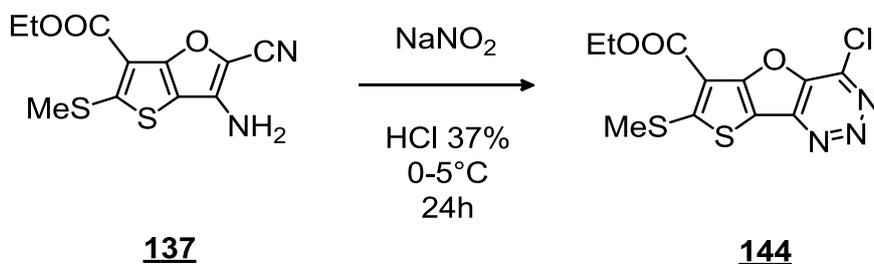
Point de fusion : 256°C

²¹⁴ Avdeenko, A. P.; Konovalova, S. A.; Sergeeva, A. G.; Zubatyuk, R. I.; Palamarchuk, G. V.; Shishkin, O. V., *Russian Journal of Organic Chemistry* **2008**, 44 (12), 1765-1772.

Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

VII. Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

1. Synthèse du 4-chloro-7-(méthylthio)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 144

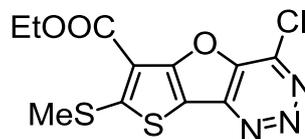


Mode opératoire²⁶

Dans un ballon bicol assorti d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée, sont introduites 2mmol du thiénofurane **137** (0,565g) en solution dans 4mL d'HCl concentré. Le milieu réactionnel est refroidi à une température avoisinant 0°C, puis le nitrite de sodium (2,82mmol, 0,105g, en solution dans 1,75mL d'eau glacée) est additionné goutte à goutte toujours à 0°C. Le mélange est agité à cette température pendant 40 minutes supplémentaires puis à température ambiante pendant 24 heures. La réaction est suivie par CCM. Une fois le substrat de départ intégralement consommé, le milieu réactionnel est décomposé sur environ 100mL d'eau. Le précipité rouge foncé formé est filtré puis rincé abondamment à l'eau. Le brut est ensuite trituré dans l'éther diéthylique puis filtré pour donner le dérivé triazinique attendu.

Aspect : solide rouge sombre

Rendement : 68%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.39 (t, -CH₂-CH₃, J = 6.8Hz) ; 2.82 (s, 3H SMe) ; 4.42 (q, -CH₂-CH₃, J = 6.8Hz).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 14.1 ; 17.0 ; 61.3 ; 109.7 ; 110.5 ; 128.4 ; 139.7 ; 144.2 ; 160.0 ; 160.6 ; 167.5.

Analyse élémentaire : C₁₁H₈ClN₃O₃S₂ ; M= 329.783 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 40.06 ; H, 2.45 ; N, 12.74 ; S, 19.45

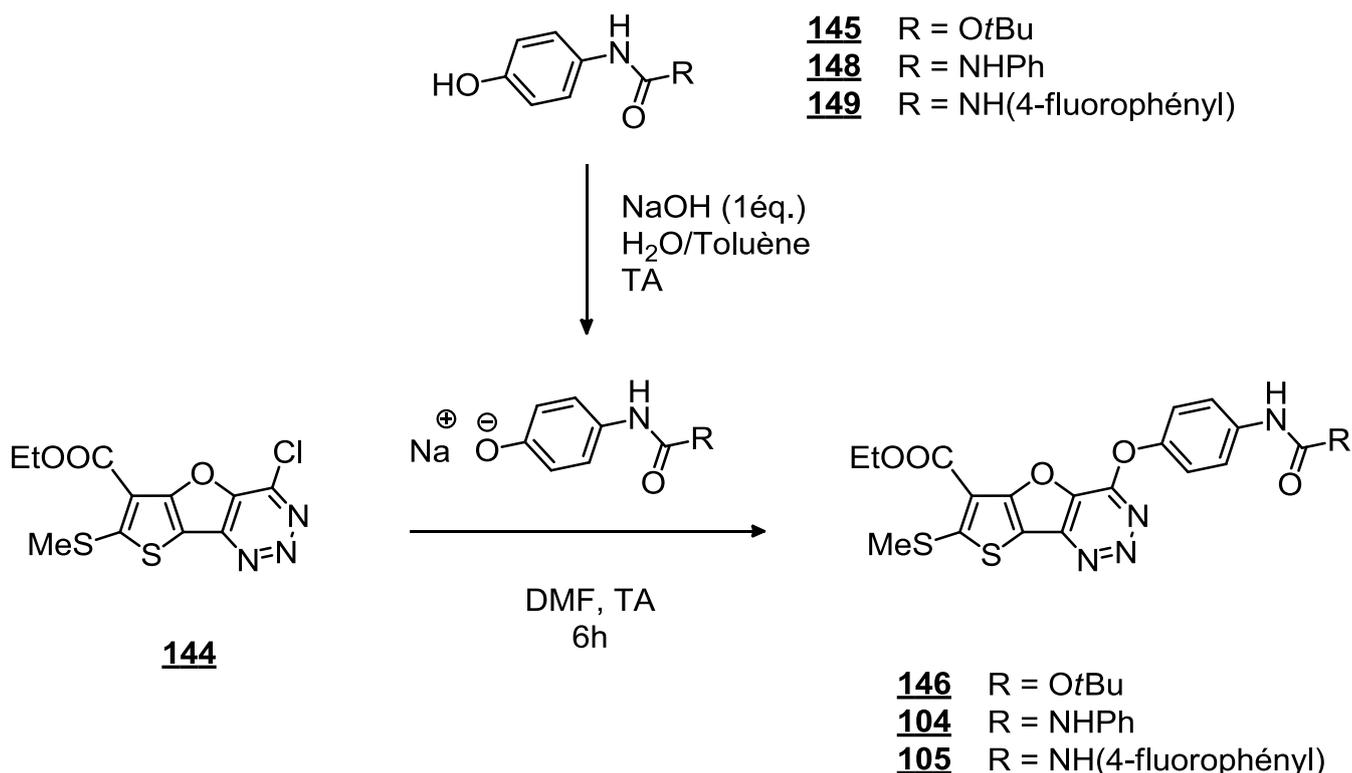
Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

Trouvé : % C, 39.80 ; H, 2.48 ; N, 12.95 ; S, 19.28

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{11}H_8ClN_3O_3S_2 + H]^+$: 329.9768 ; trouvé : 329.9778.

Point de fusion : 192°C (déc.)

2. Fonctionnalisation de la chlorotriazine 144



Mode opératoire

Le phénolate est préparé en solubilisant le phénol correspondant (2mmol) dans une solution de soude (2mmol de NaOH dans 0,5mL d'eau). Après agitation à température ambiante, le phénolate précipite (cas du composé **145**) ou change de couleur (composés **148** et **149**). L'eau est ensuite évaporée en présence d'un peu de toluène. L'opération est renouvelée une deuxième fois pour assurer un séchage complet. Le phénolate est ensuite repris dans 6mL de DMF distillé et 1mmol de la triazine **144** est additionnée par petites portions à température ambiante. Le mélange est ensuite agité pendant 6 heures puis décomposé sur environ 60mL d'eau. Le précipité formé est filtré et séché. Le produit obtenu est purifié par chromatographie flash (35% AcOEt/CH₂Cl₂) ou par recristallisation.

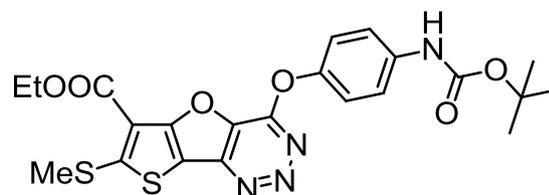
Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

a. 4-(4-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)phénoxy)-7-(méthylthio)-thiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 146

Ce composé est préparé à partir de 145.

Aspect : solide rouge sombre

Rendement : 42%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.33 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 1.51 (s, 9H *t*Bu) ; 2.80 (s, 3H SMe) ; 4.38 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 7.34 (d, 2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 7.60 (d, 2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 9.54 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.2 ; 16.9 ; 28.1 ; 61.1 ; 79.2 ; 109.9 ; 110.6 ; 119.1 ; 121.5 ; 134.8 ; 137.8 ; 145.1 ; 146.3 ; 150.8 ; 152.8 ; 159.5 ; 160.1 ; 165.5.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$; $M = 502.563 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 52.58 ; H, 4.41 ; N, 11.15 ; S, 12.76

Trouvé : % C, 52.33 ; H, 4.46 ; N, 10.46 ; S, 12.27

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 525.0873 ; trouvé : 525.0915.

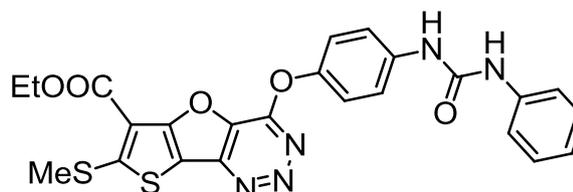
Point de fusion : 240°C

b. 7-(Méthylthio)-4-(4-(3-phényluréido)phénoxy)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 104

Ce composé est préparé à partir de 148.

Aspect : solide rouge sombre

Rendement : 64%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.35 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 6.8\text{Hz}$) ; 2.80 (s, 3H SMe) ; 4.40 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 6.8\text{Hz}$) ; 6.99 (t, 1H Ar, $J = 7.6\text{Hz}$) ; 7.30 (t, 2H Ar, $J = 7.6\text{Hz}$) ; 7.36 (d,

Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 7.48 (d, 2H Ar, $J = 8\text{Hz}$) ; 7.61 (d, 2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 8.76 (s, NH) ; 8.89 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 14.7$; 17.5 ; 61.6 ; 110.5 ; 111.1 ; 118.8 ; 119.8 ; 122.2 ; 122.4 ; 129.2 ; 135.3 ; 138.5 ; 140.1 ; 145.5 ; 146.6 ; 151.3 ; 153.1 ; 160.0 ; 160.1 ; 165.9.

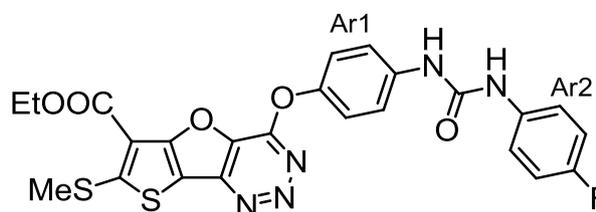
Point de fusion : 273-275°C

c. 4-(4-(3-(4-Fluorophényl)uréido)phénoxy)-7-(méthylthio)-thiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle **105**

Ce composé est préparé à partir de **149**.

Aspect : solide rouge sombre

Rendement : 52%



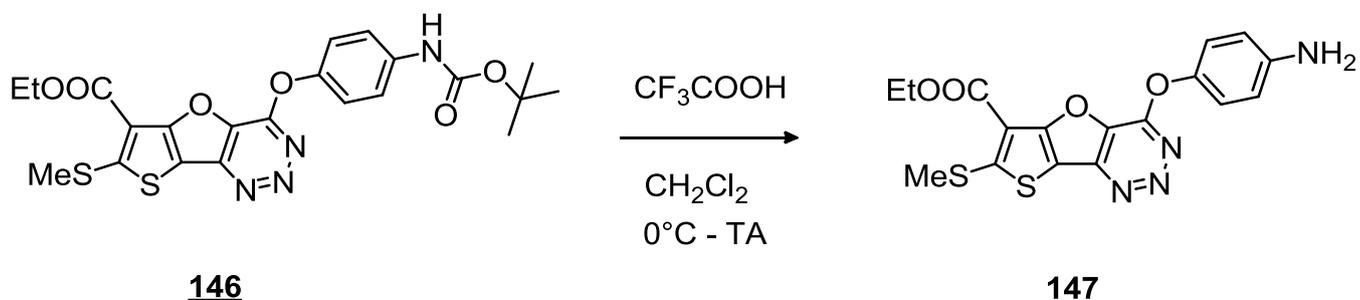
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.35$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 2.81 (s, 3H SMe) ; 4.40 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 7.14 (m, 2H Ar2) ; 7.36 (d, 2H Ar1, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 7.47-7.51 (m, 2H Ar2) ; 7.61 (d, 2H Ar1, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 8.79 (s, NH) ; 8.88 (s, NH). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 14.2$; 17.0 ; 61.1 ; 110.0 ; 110.7 ; 115.2 (d) ; 119.4 ; 120.1 (d) ; 121.7 ; 134.8 ; 135.9 ; 137.9 ; 145.1 ; 146.1 ; 150.8 ; 152.7 ; 158.5 ; 159.6 ; 160.2 ; 165.4.

Point de fusion : 285°C

Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

3. Déprotection de l'amine : synthèse du 4-(4-aminophénoxy)-7-(méthylthio)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle **147**

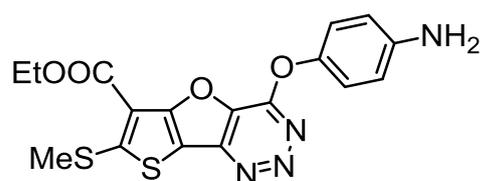


Mode opératoire

Le dérivé Boc **146** (0,5mmol, 0,251g) en solution dans 6mL de CH_2Cl_2 est traité à 0°C par un large excès d'acide trifluoroacétique (environ 6 équivalents). Le mélange est laissé réchauffer doucement à température ambiante puis est agité jusqu'à consommation totale de **146**. Le CH_2Cl_2 est ensuite évaporé puis le résidu est repris dans 10mL d'AcOEt. La phase organique ainsi obtenue est lavée (une à deux fois jusque pH neutralisé), par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le solvant est finalement évaporé et le résidu solide orange est purifié par chromatographie sur colonne (40% AcOEt/ CH_2Cl_2).

Aspect : solide brun rouge

Rendement : 35%



RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : $\delta = 1.41$ (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.6\text{Hz}$) ; 2.84 (s, 3H SMe) ; 4.46 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.6\text{Hz}$) ; 5.29 (sl, NH_2) ; 6.72 (d, 2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 7.12 (d, 2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$).

RMN ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : $\delta = 14.2$; 16.9 ; 61.1 ; 109.9 ; 110.6 ; 114.2 ; 121.6 ; 134.7 ; 141.8 ; 144.7 ; 147.1 ; 151.2 ; 159.8 ; 160.1 ; 165.2 .

Analyse élémentaire : $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$; $M = 402.447 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 50.74 ; H, 3.51 ; N, 13.92 ; S, 15.93

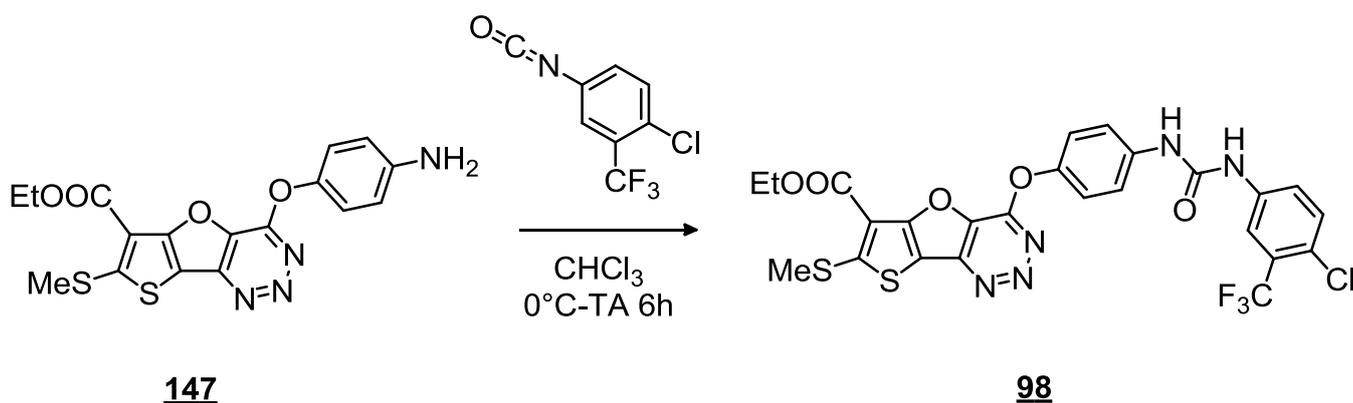
Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

Trouvé : % C, 51.65 ; H, 3.88 ; N, 12.61 ; S, 15.72

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{17}H_{14}N_4O_4S_2 + H]^+$: 403.0529 ; trouvé : 403.0557.

Point de fusion : 240°C

4. Synthèse de 4-(4-(3-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)uréido)phénoxy)-7-(méthylthio)thiéno[2',3':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,3]triazine-6-carboxylate d'éthyle 98

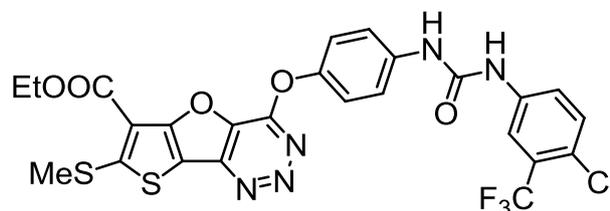


Mode opératoire

En solution dans 1mL de $CHCl_3$, l'amine **147** (1mmol, 0,402g) est traitée à 0°C par le 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phénylisocyanate (1,1mmol, 0,244g en solution dans 0,5mL de $CHCl_3$). Le mélange est laissé réchauffer doucement à température ambiante puis est agité jusqu'à réaction complète de **147** (environ 6 heures). Le précipité formé est directement filtré et rincé avec $CHCl_3$. Le produit est trituré dans un peu de diéthyléther puis est filtré pour donner le produit attendu.

Aspect : solide rouge sombre

Rendement : 90%



RMN 1H (400MHz, $DMSO-d_6$) : δ = 1.35 (t, $-CH_2-CH_3$, $J = 7.6Hz$) ; 2.81 (s, 3H SMe) ; 4.40 (q, $-CH_2-CH_3$, $J = 7.6Hz$) ; 7.38 (d, 2H Ar, $J = 8.8Hz$) ; 7.63 (d, 2H Ar, $J = 8.8Hz$) ; 7.66-7.70 (m, 2H Ar) ; 8.13 (d, 1H Ar, $J = 2.4Hz$) ; 9.05 (s, NH) ; 9.25 (s, NH).

Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane **137**

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.2 ; 17.0 ; 61.1 ; 110.0 ; 110.7 ; 116.9 ; 119.9 ; 121.4 ; 121.7 ; 123.1 ; 124.2 ; 126.9 ; 132.0 ; 134.8 ; 137.4 ; 139.3 ; 145.1 ; 146.5 ; 150.8 ; 152.5 ; 159.6 ; 160.1 ; 165.4.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$; $M = 624.011 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

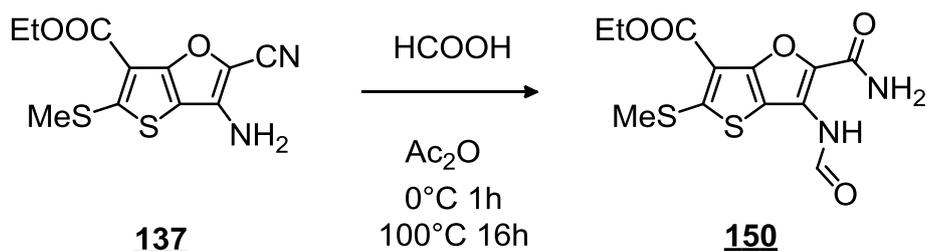
Calculé : % C, 47.15 ; H, 2.91 ; N, 10.99 ; S, 10.07 (+2% H_2O)

Trouvé : % C, 47.23 ; H, 2.42 ; N, 11.13 ; S ; 9.98

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 623.0311 ; trouvé : 624.0382 (peu soluble).

Point de fusion : 296°C

5. Synthèse du 2-carbamoyl-3-formamido-5-(méthylthio)thiéno[3,2-*b*]furan-6-carboxylate d'éthyle **150**

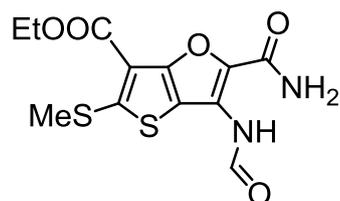


Mode opératoire

Dans un ballon bicol, une solution de 1mmol de **137** dans 3mL d'acide formique est refroidie à une température avoisinant 0°C . Puis 3mL d'acide acétique sont additionnés goutte-à-goutte à cette même température. Après agitation pendant environ une heure, le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. De retour à température ambiante, le milieu réactionnel est décomposé sur 30mL d'eau. Le précipité formé est filtré sur büchner et rincé une fois avec de l'éther diéthylique.

Aspect : solide gris

Rendement : 81%



Partie expérimentale : Fonctionnalisation du 3-aminothiéno[3,2-*b*]furane 137

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.36 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 2.65 (s, 3H SMe) ; 4.34 (q, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 7.57 (sl, NH_2) ; 8.37 (s, NH) ; 10.54 (sl, H formamide).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 14.2 ; 15.9 ; 60.5 ; 110.7 ; 113.7 ; 125.1 ; 132.7 ; 153.0 ; 159.2 ; 160.6 ; 161.2 ; 161.4.

IR (KBr) : 3457cm^{-1} ; 3325cm^{-1} ; 3264cm^{-1} ; 1704cm^{-1} ; 1678cm^{-1} ; 1642cm^{-1} .

Analyse élémentaire : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$; $M = 328.364 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 43.89 ; H, 3.68 ; N, 8.53 ; S, 19.53

Trouvé : % C, 43.54 ; H, 2.19 ; N, 8.70 ; S, 19.61

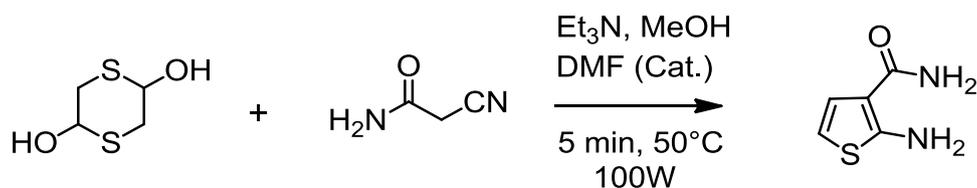
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 351.0080 ; trouvé : 351.0072.

Point de fusion : 292°C

Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones

VIII. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one et de ses dérivés halogénés

1. Synthèse du 2-amino-thiophène-3-carboxamide 151



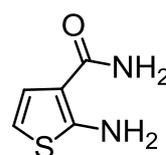
151

Mode opératoire⁵

Dans un monocol de 100mL, sont introduits 25mmol de 2,5-dihydroxy-1,4-dithiane (1éq.), 50mmol de 2-cyanoacétamide (2éq.), 2,5mL de triéthylamine, quelques gouttes de DMF dans 10mL de méthanol sec. Le ballon est ensuite placé dans la cuve micro-onde, surmonté d'un réfrigérant, en mode « Open Vessel » et contrôle standard. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 5 minutes à 50°C. Le solvant est ensuite évaporé de moitié et le milieu réactionnel est décomposé sur de l'eau glacée. Le précipité est filtré et lavé à l'eau puis séché pour donner le thiophène attendu pur.

Aspect : cristaux blancs

Rendement : 75%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 6.22 (d, 1H, J = 5.6Hz) ; 6.74 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 7.04 (d, 1H, J = 5.6Hz) ; 7.21 (sl, NH₂ amine + 1H NH₂ carboxamide).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 107.1 ; 124.8 ; 125.1 ; 161.6 ; 167.5.

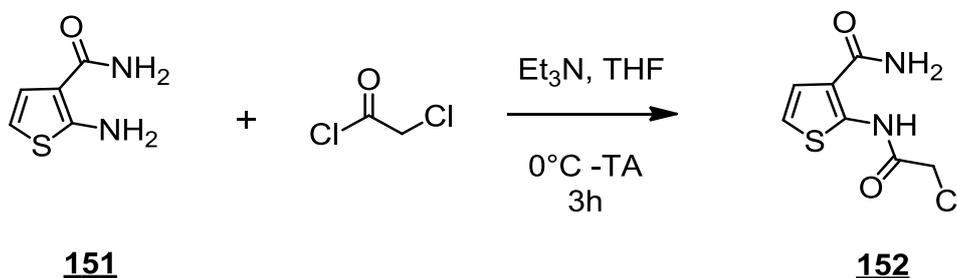
Point de fusion : 160°C

Litt : 157°C²¹⁵

²¹⁵ Ma, L.; Yuan, L.; Xu, C.; Li, G.; Tao, M.; Zhang, W., *Synthesis* **2013**, 45 (01), 45-52

Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-d]pyrimidinones

2. Synthèse du 2-(2-chloroacétamido)thiophène-3-carboxamide **152**



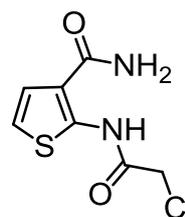
Mode opératoire

Dans un tricol de 250mL, sont ajoutés 25mmol de 2-amino-thiophène-3-carboxamide **151**, 30mmol de triéthylamine (1,2éq.) dans 75mL de THF fraîchement distillé. La température du milieu réactionnel est abaissée à 0°C et 30mmol de chlorure de chloroacétyle dilués dans 25mL de THF sont additionnés au goutte à goutte. L'addition terminée, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante, puis laissé sous agitation pendant 1 heure. Le mélange est ensuite décomposé doucement sur de l'eau glacée (~150mL). Le précipité formé est filtré et rincé abondamment à l'eau froide.

Notons, que les liaisons hydrogènes intramoléculaires générées par la proximité des groupements C=O et des protons du groupement carboxamide implique une non-équivalence de ces derniers. Ceci se traduit par l'observation sur le spectre RMN du proton de deux signaux singulets larges d'intégration 1H chacun.

Aspect : cristaux gris

Rendement : 95%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.56 (s, 2H) ; 7.05 (d, 1H, J = 5.6Hz) ; 7.46 (d, 1H, J = 5.6Hz) ; 7.59 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 7.99 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 12.87 (s, 1H).

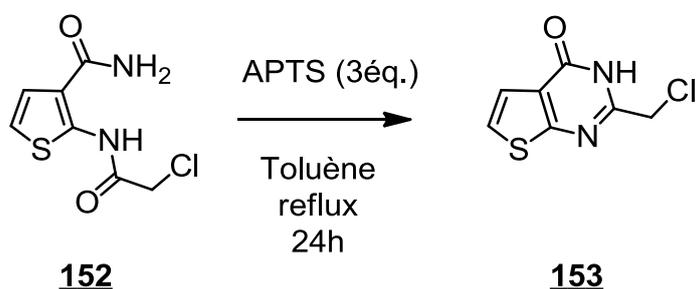
RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 42.93 ; 116.70 ; 117.21 ; 123.62 ; 145.30 ; 164.23 ; 167.17.

Point de fusion : 170-173°C

Litt : 158°C¹⁹⁰

Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéo[2,3-*d*]pyrimidinones

3. Synthèse de la 2-(chlorométhyl)thiéo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one **153**

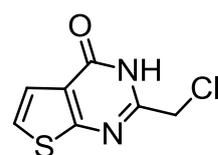


Mode opératoire¹⁷⁵

Dans un tricol de 500mL, surmonté d'une colonne vigreux et d'un dean-stark, sont ajoutés 25mmol du thiophène **152**, 250mL de toluène et 75mmol d'acide *p*-toluènesulfonique. Le tout est laissé sous forte agitation et à reflux pendant 24 heures. Le toluène est ensuite distillé pour obtenir un résidu huileux noir. Ce résidu est repris dans un grand volume de dichlorométhane (~300mL). La phase organique ainsi obtenue est lavée avec une solution diluée de bicarbonate de sodium, puis à l'eau et enfin par NaCl (sat.). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé pour obtenir un solide beige. La thiénoypyrimidinone peut être utilisée telle qu'elle, ou bien être recristallisée dans le méthanol ou bien purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 45% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane.

Aspect : solide jaune

Rendement : 77% (après recristallisation)



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.59 (s, 2H) ; 7.40 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.63 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 12.81 (sl, 1H).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 42.6 ; 121.6 ; 123.5 ; 124.7 ; 152.8 ; 157.9 ; 163.7.

IR : 1675cm⁻¹

Analyse élémentaire : C₇H₅ClN₂OS ; M= 200.645 g.mol⁻¹

Calculé : % C 41.90 ; H, 2.51 ; N, 13.96 ; S, 15.98

Trouvé : % C, 42.04 ; H, 2.18 ; N, 13.72 ; S, 15.64

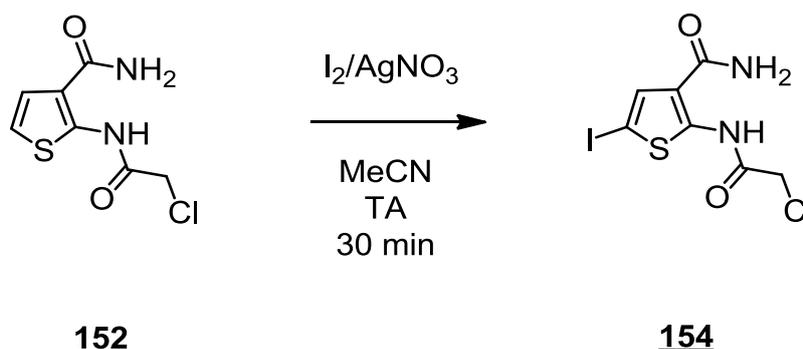
Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-d]pyrimidinones

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_7H_5ClN_2OS + Na]^+$: 222.9703 ; trouvé : 222.9717.

Point de fusion : 202-207°C

Litt : 275°C¹⁹⁰

4. Synthèse du 2-(2-chloroacétamido)-5-iodothiophène-3-carboxamide **154**

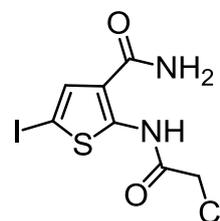


Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 50mL, sont ajoutés 1mmol de **152** (0,219g) en solution dans 5mL de MeCN, puis 1,1mmol de diiode est alors ajouté. Une fois tout solubilisé, 1,5mmol (0,253g) de nitrate d'argent est ajouté par petites portions. On observe un précipité d'iodure d'argent qui se forme instantanément. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 30 minutes, puis l'iodure d'argent est filtré sur büchner et rincé avec un peu de MeCN. Le filtrat est concentré et repris à l'éther. Le précipité jaune clair est filtré et rincé pour donner le dérivé iodé attendu. Le produit peut être recristallisé dans le méthanol.

Aspect : solide brun orangé

Rendement : 98%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.57 (s, 2H -CH₂-) ; 7.63 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 7.73 (s, 1H thiophène) ; 7.94 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 12.88 (s, NH).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 42.15 ; 68.4 ; 118.0 ; 132.1 ; 148.6 ; 164.2 ; 165.2.

Analyse élémentaire : C₇H₆ClIN₂O₂S ; M = 344.557 g.mol⁻¹

Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones

Calculé : % C, 24.40 ; H, 1.76 ; N, 8.13 ; S, 9.31

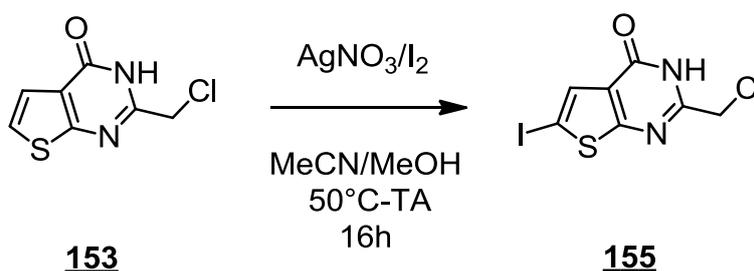
Trouvé : % C, 24.42 ; H, 1.72 ; N, 8.37 ; S, 9.25

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_7H_6ClIN_2O_2S + Na]^+$: 366.8775 ; trouvé : 366.8740.

Point de fusion : 195°C

5. Synthèse de la 6-iodo-2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

155

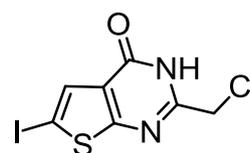


Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 50mL, est ajoutée 1mmol de la 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone **153** en suspension dans 5mL d'un mélange 1 : 1 MeOH/MeCN. Le tout est chauffé doucement jusqu'à solubilisation totale du solide, 1,1mmol de diiode est alors ajoutée. Une fois tout le diiode solubilisé, le chauffage est coupé et le nitrate d'argent est ajouté par petites portions. On observe un précipité d'iodure d'argent qui se forme instantanément. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation toute la nuit puis le précipité d'iodure d'argent est filtré sur büchner et rincé avec du méthanol chaud. Le filtrat est concentré et repris à l'éther. Le précipité jaune clair est filtré et rincé pour donner le dérivé iodé attendu. Le produit est recristallisé dans le méthanol.

Aspect : solide jaune clair

Rendement : 55%



RMN 1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.56 (s, 2H), 7.68 (s, 1H thiophène) ; 12.88 (sl, NH thiénopyrimidinone).

Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 42.5 ; 77.2 ; 125.5 ; 130.8 ; 153.2 ; 156.2 ; 167.8$.

IR : 1673cm^{-1}

Analyse élémentaire : $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClIN}_2\text{OS}$; $M = 326.542 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

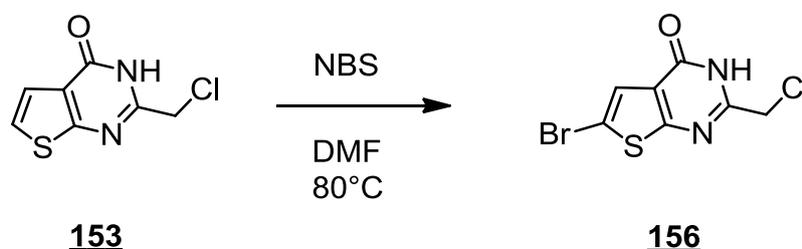
Calculé : % C, 25.75 ; H, 1.23 ; N, 8.58 ; S, 9.82

Trouvé : % C, 26.36 ; H, 1.09 ; N, 8.19 ; S, 8.80

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_7\text{H}_4\text{ClIN}_2\text{OS} + \text{Na}]^+$: 348.8670 ; trouvé : 348.8672.

Point de fusion : 241°C

6. Synthèse de la 6-bromo-2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one 156

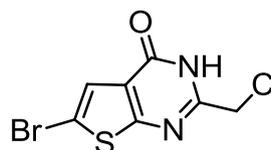


Mode opératoire

Dans un monocol de 50mL, sont ajoutées 5mmol de la 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone 153, avec 5,5mmol de N-bromosuccinimide dans 15mL de DMF. Le tout est chauffé à 80°C pendant 2 heures puis est décomposé doucement sur de l'eau glacée (60mL). Le précipité formé est filtré, rincé abondamment à l'eau et séché une nuit à l'étuve 60°C . Le dérivé bromé obtenu est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile ou par chromatographie flash (éluant cyclohexane/AcOEt 7 : 3).

Aspect : solide beige

Rendement : 86% (après recristallisation)



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 4.57$ (s, 2H) ; 7.58 (s, 1H thiophène) ; 12.98 (s, NH thiénopyrimidinone).

Partie expérimentale : Synthèse des synthons 2-(chlorométhyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 61.1 ; 109.6 ; 123.8 ; 124.5 ; 156.5 ; 158.5 ; 165.0.

IR : 1677 cm^{-1}

Analyse élémentaire : $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClN}_2\text{OS}$; $M = 279.541 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 30.08 ; H, 1.44 ; N, 10.02 ; S, 11.47

Trouvé : % C, 29.50 ; H, 1.07 ; N, 9.36 ; S, 10.41

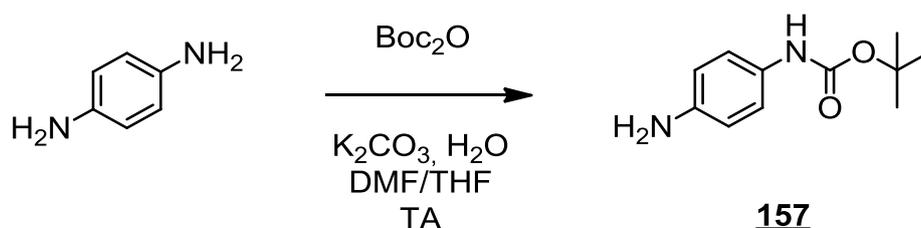
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClN}_2\text{OS} + \text{H}]^+ = 278.8989$; trouvé : 278.8981.

Point de fusion : 224°C

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

IX. Synthèse convergente des urées en série azotée, méthode via carbamate

1. Préparation du *tert*-butyl(4-aminophényl)carbamate 157

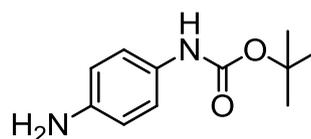


Mode opératoire

La *p*-phénylènediamine (30mmol, 3,24g) est solubilisée dans un mélange THF/DMF (30mL THF : 10mL DMF). 11mmol de carbonate de potassium sont ensuite introduites dans le milieu réactionnel, suivi de l'addition goutte-à-goutte d'une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (10mmol, 2,18g en solution dans un mélange de 6mL THF + 2mL DMF). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 10mmol de dicarbonate de di-*tert*-butyle sont une nouvelle fois additionnées dans les mêmes conditions, après 2 heures supplémentaires, l'opération est réitérée une troisième fois. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures supplémentaires puis est décomposé sur environ 150mL d'eau glacée. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (3 fois). La phase organique ainsi obtenue est lavée une fois avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium avant d'être concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie flash (45% AcOEt/cyclohexane) ou bien par recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/cyclohexane.

Aspect : cristaux incolores

Rendement : 69% (après chromatographie)



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.44 (s, 9H *t*Bu) ; 4.74 (s, NH₂) ; 6.46 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.06 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 8.82 (sl, NH).

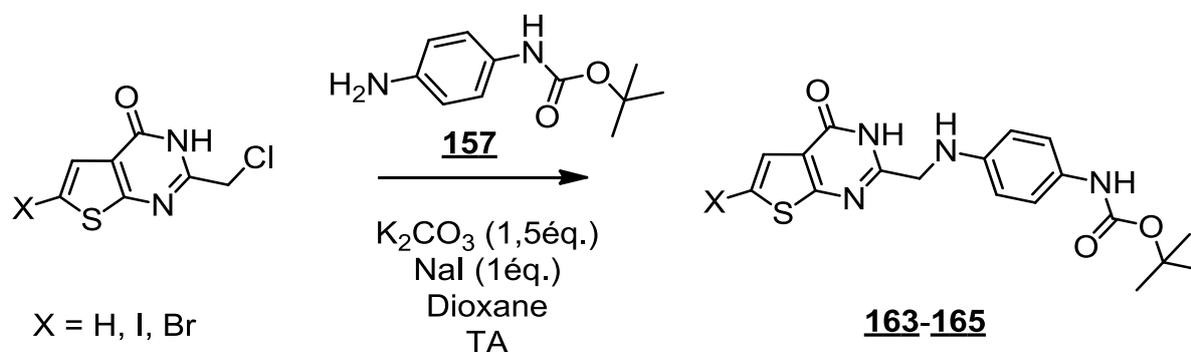
RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 28.20 ; 78.1 ; 113.9 ; 120.2 ; 128.5 ; 143.9 ; 153.1.

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

Point de fusion : 116°C

Litt : 114-116°C²¹⁶

2. Substitutions nucléophiles : accès aux intermédiaires carbamates



Mode opératoire général

Dans un ballon monocol à température ambiante, 1,1mmol du nucléophile **157** sont solubilisées dans 15mL de dioxane. 1,5mmol (0,207g) de carbonate de potassium (séché une nuit à l'étuve à 60°C) sont ensuite ajoutées. Le tout est agité pendant 30 minutes puis la thienopyrimidinone (1mmol) est additionnée par petites portions. Après 10 minutes d'agitation, 1mmol d'iodure de sodium est additionnée. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 24 à 48 heures à température ambiante. Une fois la thienopyrimidinone consommée, le dioxane est évaporé et le résidu est repris dans 15mL d'eau. Si besoin, le mélange est agité pendant quelques minutes supplémentaires pour avoir une belle suspension homogène. Après filtration, le résidu est repris à chaud dans le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol puis est filtré pour donner le produit attendu. Si besoin, cette opération est renouveler pour éliminer tout le nucléophile restant.

²¹⁶ Klotz, P.; Chatrenet, B.; Coppo, M.; Rousseau, B.; Goeldner, M.; Hirth, C., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1991**, 29 (2), 149-155.

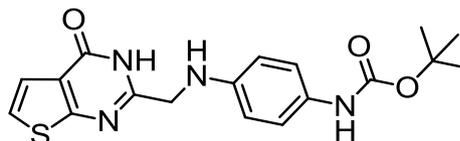
Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

a. *Tert*-butyl (4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)carbamate **163**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **153** et de l'aniline **157**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 79%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.44 (s, 9H *t*Bu) ; 4.22 (d, 2H -CH $_2$ -, J = 6.4Hz) ; 5.84 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 6.55 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.14 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.34 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.51 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 8.84 (sl, NH Boc) ; 12.32 (sl, NH thiénoypyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 28.1 ; 46.0 ; 78.2 ; 112.6 ; 120.0 ; 121.42 ; 122.8 ; 123.3 ; 129.6 ; 143.1 ; 152.6 ; 156.7 ; 158.1 ; 164.3.

Analyse élémentaire : C $_{18}$ H $_{20}$ N $_4$ O $_3$ S ; M= 372.441 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 54.56 ; H, 5.75 ; N, 14.14 ; S, 8.09 (+6% H $_2$ O)

Trouvé : % C, 54.55 ; H, 5.19 ; N, 13.79 ; S, 8.56

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{18}$ H $_{20}$ N $_4$ O $_3$ S + H] $^+$ = 373.132 ; trouvé : 373.1301.

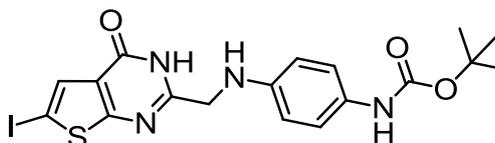
Point de fusion : 186°C

b. *Tert*-butyl (4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)carbamate **164**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **155** et de l'aniline **157**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 65%



Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.42 (s, 9H *t*Bu) ; 4.19 (d, 2H -CH $_2$ -, J = 6Hz) ; 5.83 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 6.53 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 7.13 (d, 2H Ar, J = 8Hz) ; 7.60 (s, H thiophène) ; 8.84 (sl, NH Boc) ; 12.42 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 28.2 ; 46.0 ; 76.4 ; 78.2 ; 112.6 ; 120.0 ; 124.9 ; 129.6 ; 130.4 ; 143.1 ; 153.0 ; 156.6 ; 157.3 ; 168.4.

Analyse élémentaire : C $_{18}$ H $_{19}$ IN $_4$ O $_3$ S ; M= 498.338 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 43.38 ; H, 3.84 ; N, 11.24 ; S, 6.43

Trouvé : % C, 43.02 ; H, 3.90 ; N, 11.27 ; S, 6.55

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{18}$ H $_{19}$ IN $_4$ O $_3$ S + H] $^+$ = 499.0295 ; trouvé : 499.0316.

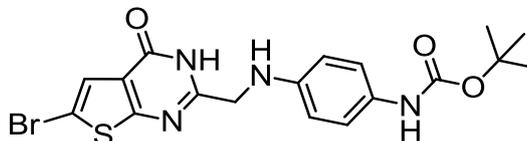
Point de fusion : 230°C

c. *Tert*-butyl (4-(((6-bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)carbamate **165**

Ce composé est préparé à partir de la thiénopyrimidinone **156** et de l'aniline **157**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 70%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.43, (s, *t*Bu) ; 4.20 (d, 2H -CH $_2$ -, J = 6Hz) ; 5.86 (t, NH, J = 6Hz) ; 6.54 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.14 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.51 (s, H thiophène) ; 8.86 (sl, NH Boc) ; 12.55 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 28.2 ; 46.0 ; 78.2 ; 109.6 ; 112.6 ; 120.0 ; 123.7 ; 124.4 ; 129.6 ; 143.0 ; 153.0 ; 156.6 ; 157.7 ; 165.0.

Analyse élémentaire : C $_{18}$ H $_{19}$ BrN $_4$ O $_3$ S ; M= 451.337 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 46.46 ; H, 4.45 ; N, 12.04 ; S, 6.89 (+ 3% H $_2$ O)

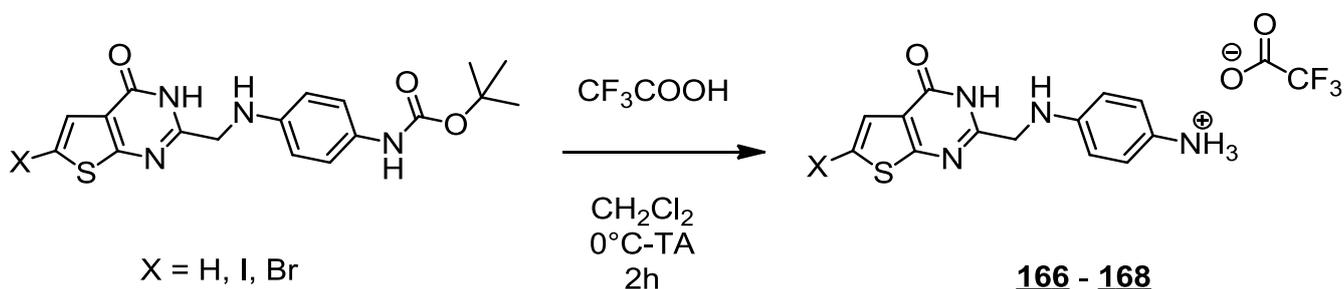
Trouvé : % C, 46.44 ; H, 4.32 ; N, 11.66 ; S, 7.19

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{18}$ H $_{19}$ BrN $_4$ O $_3$ S + H] $^+$ = 473.0253 ; trouvé : 473.0193.

Point de fusion : 221-216°C

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

3. Déprotection des intermédiaires carbamates : accès aux trifluoroacétates



Mode opératoire général

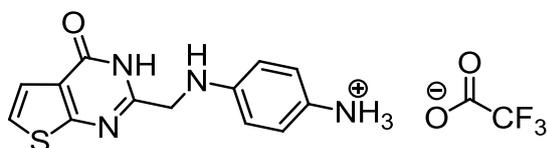
Dans un ballon monocol, est introduite 1mmol du carbamate de départ en suspension dans 15mL de CH₂Cl₂. Le mélange est traité à 0°C par 4,5mL d'acide trifluoroacétique, puis est agité à température ambiante pendant une nuit. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé et le résidu huileux est repris dans un mélange diéthyléther/acétate d'éthyle. Un précipité clair se forme. Le mélange est agité jusqu'à obtention d'une suspension homogène puis le précipité est filtré, rincé avec un peu de diéthyléther et séché pour donner le sel attendu.

a. 4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)benzenaminium-2,2,2-trifluoroacétate **166**

Ce composé est préparé à partir de **163**.

Aspect : solide jaune pâle

Rendement : 82%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.29 (s, 2H) ; 6.44 (sl, NH) ; 6.70 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.08 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.35 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.53 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 9.57 (sl, NH₃⁺) ; 12.44 (sl, NH thiénoypyrimidinone).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 45.4 ; 112.9 ; 120.3 ; 121.4 ; 122.9 ; 123.3 ; 123,7 ; 147.6 ; 156.0 ; 158.1 ; 164.3 (signaux du trifluoroacétate invisibles).

Analyse élémentaire : C₁₅H₁₃F₃N₄O₃S ; M= 386.349 g.mol⁻¹

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

Calculé : % C, 44.30 ; H, 3.78 ; N, 13.77 ; S, 7.88 (+5% H₂O)

Trouvé : % C, 44.39 ; H, 3.27 ; N, 13.38 ; S, 7.98

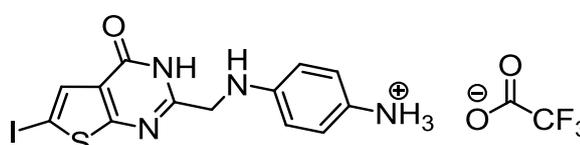
Point de fusion : 170°C (déc.)

b. 4-(((6-Iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)benzenaminium-2,2,2-trifluoroacétate 167

Ce composé est préparé à partir de 164.

Aspect : solide jaune

Rendement : 73%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.26 (s, 2H -CH₂-) ; 6.42 (sl, NH) ; 6.68 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.08 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.63 (s, H thiophène) ; 9.52 (sl, NH₃⁺) ; 12.52 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 45.3 ; 75.6 ; 112.9 ; 123.7 ; 124.1 ; 125.0 ; 130.6 ; 147.6 ; 150.2 ; 156.5 ; 168.3 (signaux du trifluoroacétate invisibles).

Analyse élémentaire : C₁₅H₁₂F₃IN₄O₃S ; M = 512.245 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 34.11 ; H, 2.62 ; N, 10.79 ; S, 6.07 (+3% H₂O)

Trouvé : % C, 34.07 ; H, 2.83 ; N, 10.90 ; S, 6.26

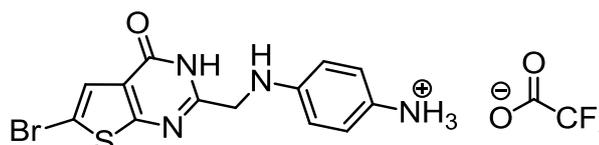
Point de fusion : 221°C (déc.)

c. 4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)benzenaminium-2,2,2-trifluoroacétate 168

Ce composé est préparé à partir de 165.

Aspect : solide jaune

Rendement : 87%



Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.27 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 6.44 (sl, NH) ; 6.68 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.07 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.53 (s, H thiophène) ; 9.55 (sl, NH $_3^+$) ; 12.62 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 45.3 ; 109.7 ; 112.9 ; 120.2 ; 123.7 ; 123.8 ; 124.4 ; 144.3 ; 156.6 ; 157.1 ; 164.9 (signaux du trifluoroacétate invisibles).

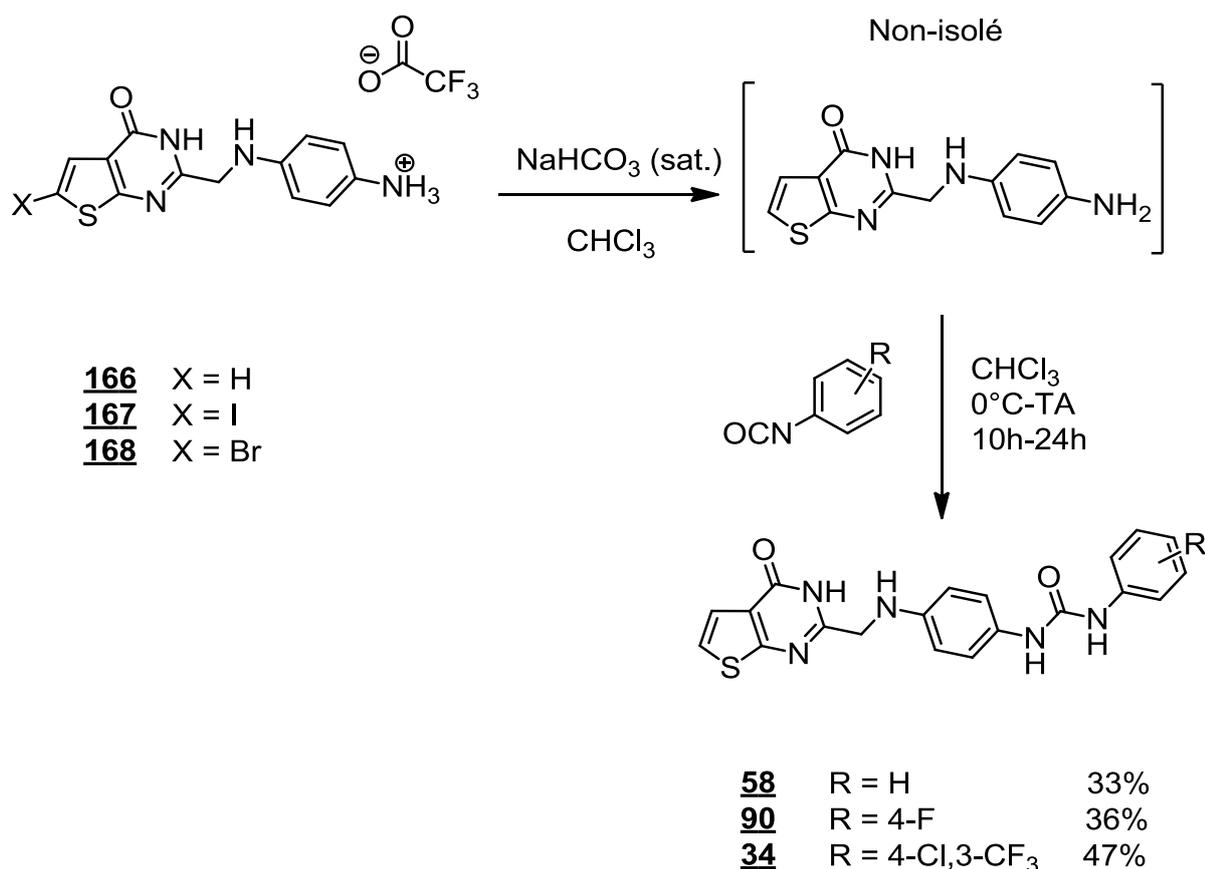
Analyse élémentaire : C $_{15}$ H $_{12}$ BrF $_3$ N $_4$ O $_3$ S ; M= 465.245 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 38.72 ; H, 2.60 ; N, 12.04 ; S, 6.89

Trouvé : % C, 38.69 ; H, 2.40 ; N, 11.82 ; S, 6.53

Point de fusion : 218°C

4. Accès aux urées cibles à partir des trifluoroacétates



Mode opératoire général

Dans un ballon monocol de 100mL, est introduite 1mmol du sel de départ en suspension dans 15mL de CHCl $_3$. 6mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont ajoutés au

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

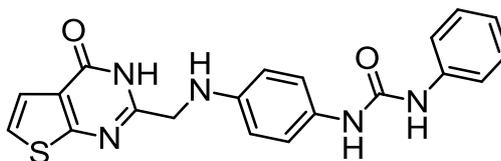
mélange. Après agitation pendant 15 à 20 minutes à température ambiante, les deux phases résultantes sont séparées. La phase organique est lavée une fois avec NaCl(sat.), séchée sur sulfate de magnésium puis réintroduite dans un autre ballon monocol sec. La solution est ensuite refroidie à 0°C et une solution du phénylisocyanate approprié dans CHCl₃ est additionnée goutte à goutte au mélange. L'urée formée précipite doucement. Le mélange est agité encore pendant 1 à 2 heures à 0°C puis à température ambiante pendant 10 à 24 heures. Le précipité est filtré et rincé avec CHCl₃.

a. 1-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée **58**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **153** et de l'urée **169**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 33%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 4.24 (d, 2H, J = 6.4Hz) ; 5.89 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 6.60 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 6.92 (t, 1H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.16 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.24 (t, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.35 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.41 (d, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.51 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz), 12.35 (sl, NH thiénoypyrimidinone).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 46.1 ; 112.8 ; 117.9 ; 120.5 ; 121.3 ; 121.4 ; 122.8 ; 123.2 ; 128.7 ; 129.6 ; 140.0 ; 143.2 ; 152.8 ; 156.7 ; 158.1 ; 164.4.

Analyse élémentaire : C₂₀H₁₇N₅O₂S ; M= 391.446 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 61.37 ; H, 4.38 ; N, 17.89 ; S, 8.19

Trouvé : % C, 59.32 ; H, 4.26 ; N, 17.26 ; S, 7.49

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₂₀H₁₇N₅O₂S + Na]⁺ = 414.0995 ; trouvé : 414.0988.

Point de fusion : 250-255°C

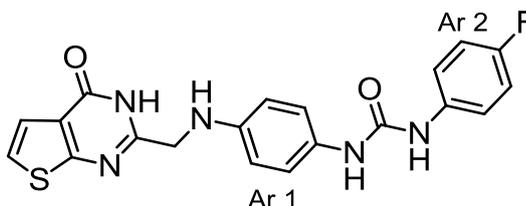
Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

b. 1-(4-Fluorophényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 90

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone 153 et de l'urée 170.

Aspect : solide brun

Rendement : 36%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.90 (d, 2H, J = 4.8Hz) ; 5.44 (t, NH, J = 4.8Hz) ; 6.53 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.02 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.07 (m, 2H Ar2) ; 7.17 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.21 (d, 2H Ar 1, J = 8.4Hz) ; 7.54 (m, 2H Ar 2) ; 9.33 (sl, NH urée) ; 9.95 (sl, NH urée) ; 12.33 (sl, NH thiénoypyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 49.7 ; 112.5 ; 114.9 ; 115.1 ; 116.6 ; 119.1 ; 119.2 ; 121.3 ; 121.5 ; 121.9 ; 129.0 ; 137.2 ; 137.6 ; 144.3 ; 153.5 ; 165.9.

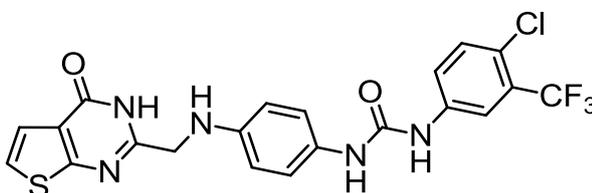
Point de fusion : 296°C (déc.)

c. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée 34

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone 153 et de l'urée 171.

Aspect : solide brun

Rendement : 47%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.26 (d, 2H -CH $_2$ -, J = 6.4Hz) ; 5.95 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 6.61 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.17 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.35 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.52 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.56-7.61 (m, 2H Ar) ; 8.08 (s, H Ar) ; 8.36 (s, NH urée) ; 8.99 (s, NH urée) ; 12.34 (s, NH thiénoypyrimidinone).

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés urées en série azotée, méthode via carbamate

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 46.0 ; 112.2 ; 116.5 ; 119.4 ; 121.1 ; 121.4 ; 121.7 ; 122.7 ; 122.9 ; 123.2 ; 124.2 ; 129.0 ; 131.8 ; 139.7 ; 143.6 ; 152.6 ; 156.6 ; 158.1 ; 164.3.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; $M = 493.889 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 51.07 ; H, 3.06 ; N, 14.18 ; S, 6.49

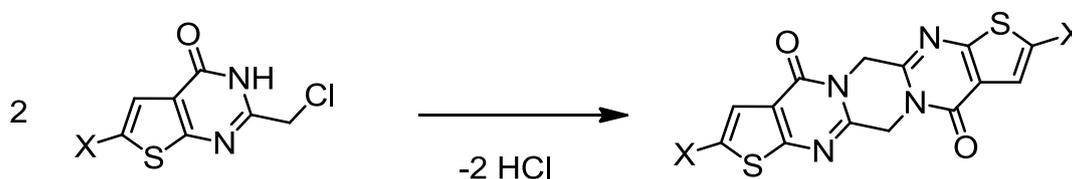
Trouvé : % C, 49.28 ; H, 2.66 ; N, 13.32 ; S, 5.56 (+3% H_2O)

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 516.0479$; trouvé : 516.0439.

Point de fusion : 237-245°C

Partie expérimentale : Caractérisation des dimères des thiénoypyrimidinones

X. Caractérisation des dimères des thiénoypyrimidinones



X = H, I, Br

160 X = H

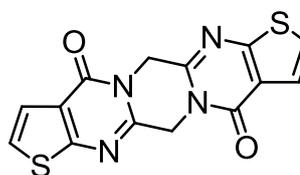
161 X = I

162 X = Br

1. Dimère thiéno[2,3-*d*]thiéno[2'',3'':4',5']pyrimido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,11-dione 160

Ce composé est le dimère de **153**.

Aspect : solide blanc



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.31 (s, 2x2H pyrazine) ; 7.46 (d, 2x1H thiénoypyrimidinone, J = 5.6Hz) ; 7.64 (d, 2x1H thiénoypyrimidinone, J = 5.6Hz).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 44.2 ; 121.8 ; 122.1 ; 124.7 ; 150.0 ; 155.9 ; 162.6.

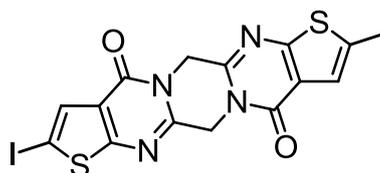
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$ = 329.0167, trouvé : 329.0194.

Point de fusion : $>300^\circ\text{C}$

Partie expérimentale : Caractérisation des dimères des thiénoypyrimidinones

2. Dimère diiodo-thiéno[2,3-*d*]thiéno[2'',3'':4',5']pyrimido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,11-dione 161

Ce composé est le dimère de 155.



Aspect : solide blanc

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.26 (s, 2x2H pyrazine) ; 7.75 (s, 2x1H thiophène).

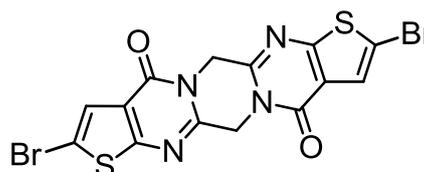
RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 44.2 ; 77.0 ; 120.2 ; 130.9 ; 154.2 ; 156.4 ; 166.6.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{14}\text{H}_6\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+ = 580.8100$, trouvé : 580.8112.

Point de fusion : $>300^\circ\text{C}$

3. Dimère dibromo-thiéno[2,3-*d*]thiéno[2'',3'':4',5']pyrimido[1',2':4,5]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,11-dione 162

Ce composé est le dimère de 156.



Aspect : solide blanc

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.30 (s, 2x2H pyrazine) ; 7.65 (s, 2x1H thiophène).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 44.3 ; 110.9 ; 122.9 ; 124.8 ; 150.7 ; 154.5 ; 163.2.

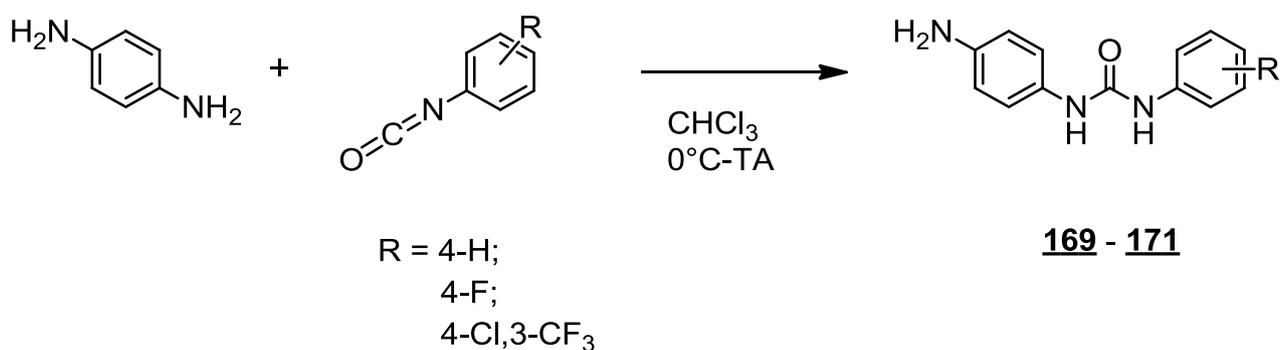
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{14}\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+ = 484.8377$, trouvé : 484.8387.

Point de fusion : $>300^\circ\text{C}$

Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

XI. Synthèse convergente des urées en série azotée, méthode substitution nucléophile par les dérivés urées

1. Préparation des nucléophiles urées en série azotée



Mode opératoire général⁶⁶

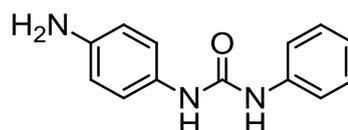
Dans un ballon bicol surmonté d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée, la *p*-phénylènediamine (20mmol, 2,16g) est dissoute dans 50mL de CHCl_3 , puis refroidie à une température inférieure ou égale à 0°C . Le phénylisocyanate (22mmol) choisi est dilué dans 5mL de CHCl_3 puis est additionné goutte-à-goutte au milieu réactionnel. Au bout de 10 à 20 minutes, des cristaux apparaissent. L'ensemble est laissé sous agitation pendant 30 minutes supplémentaires (jusqu'à réaction complète de la diamine contrôlée par CCM). Les cristaux sont filtrés et lavés avec CHCl_3 . Si besoin, le produit est purifié par chromatographie flash.

a. **1-(4-Aminophényl)-3-phénylurée 169**

Ce composé est préparé à partir du phénylisocyanate.

Aspect : cristaux gris

Rendement : 94%



RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : $\delta = 4.77$ (s, NH_2) ; 6.51 (d, 2H Ar, $J = 8.4\text{Hz}$) ; 6.92 (t, 1H Ar, 7.2Hz) ; 7.07 (d, 2H Ar, $J = 8.4\text{Hz}$) ; 7.25 (t, 2H Ar, 7.6Hz) ; 7.42 (d, 2H Ar, $J = 8.4\text{Hz}$) ; 8.11 (s, NH) ; 8.46 (s, NH).

Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 114.1 ; 118.1 ; 120.7 ; 121.3 ; 128.5 ; 128.7 ; 140.1 ; 144.0 ; 152.9$.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$; $M = 227.262 \text{ g.mol}^{-1}$

Calculé : % C, 68.70 ; H, 5.77 ; N, 18.49

Trouvé : % C, 67.07 ; H, 6.24 ; N, 18.42 (+ 3% H_2O)

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+ = 228.1131$; trouvé : 228.1125.

Point de fusion : $>260^\circ\text{C}$ (déc.)

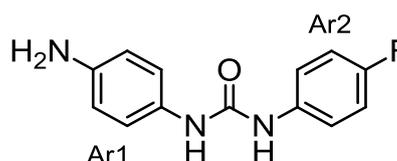
Litt : $>250^\circ\text{C}$ ²¹⁷

b. 1-(4-Aminophényl)-3-(4-fluorophényl)urée 170

Ce composé est préparé à partir du 4-fluorophénylisocyanate.

Aspect : solide gris

Rendement : 94%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 4.76$ (sl, NH_2) ; 6.51 (d, 2H Ar1, $J = 8.8\text{Hz}$) ; $7.05-7.11$ (m, 4H Ar1 + Ar2) ; $7.41-7.44$ (m, 2H Ar2) ; 8.10 (s, NH) ; 8.49 (s, NH). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 114.1 ; 115.0 ; 115.2 ; 119.5 ; 119.6 ; 120.8 ; 128.5 ; 144.0 ; 153.0$.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$; $M = 245.252 \text{ g.mol}^{-1}$

Calculé : % C, 61.43 ; H, 5.15 ; N, 16.53 (+3,5% H_2O)

Trouvé : % C, 61.50 ; H, 5.10 ; N, 16.18

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O} + \text{H}]^+ = 246.1037$; trouvé : 246.1074.

Point de fusion : $>270^\circ\text{C}$ (déc.)

²¹⁷ Garofalo, A.; Goossens L Fau - Lemoine, A.; Lemoine A Fau - Farce, A.; Farce A Fau - Arlot, Y.; Arlot Y Fau - Depreux, P.; Depreux, P., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2010**, 25 (2), 158-171.

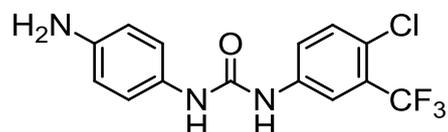
Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

c. 1-(4-Aminophényl)-3-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)urée 171

Ce composé est préparé à partir du 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phénylisocyanate.

Aspect : cristaux roses

Rendement : 99%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.82 (s, NH $_2$) ; 6.51 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.07 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.56-7.60 (m, 2H Ar) ; 8.09 (s, 1H Ar) ; 8.28 (s, NH) ; 8.96 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 114.0 ; 116.4 ; 121.3 ; 121.6 ; 122.6 ; 124.2 ; 126.4 ; 127.8 ; 131.8 ; 139.8 ; 144.5 ; 152.7.

Analyse élémentaire : C $_{14}$ H $_{11}$ ClF $_3$ N $_3$ O ; M= 329.705 g.mol $^{-1}$

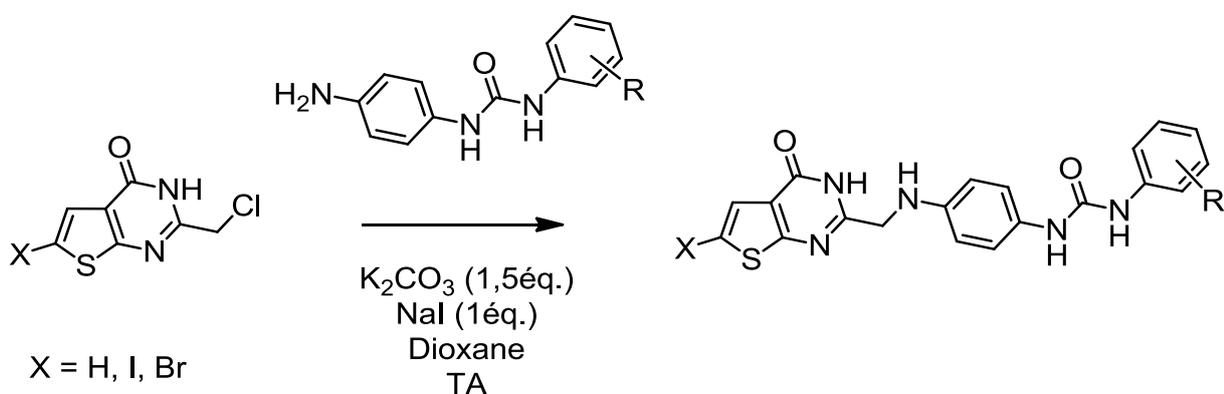
Calculé : % C, 51.00 ; H, 3.36 ; N, 12.74

Trouvé : % C, 51.04 ; H, 3.45 ; N, 12.33

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{14}$ H $_{11}$ ClF $_3$ N $_3$ O + H] $^+$ = 330.0616 ; trouvé : 330.0693.

Point de fusion : 232°C (déc.)

2. Substitutions nucléophiles : accès aux molécules cibles



Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

Mode opératoire général

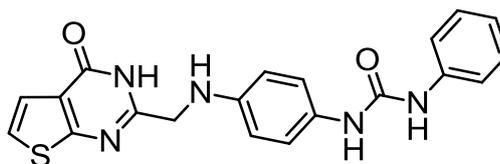
La procédure suivie est la même que celle utilisée avec le carbamate **157**, à savoir en travaillant également sur 1mmol de la thiénopyrimidinone. L'urée (1,1mmol) est préalablement solubilisée dans le dioxane. Si besoin, on peut chauffer doucement le milieu réactionnel à 50-60°C pour aider à la solubilisation complète des réactifs. Les produits obtenus sont recristallisés dans le méthanol ou l'éthanol.

a. 1-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée **58**

Ce composé est préparé à partir de la thiénopyrimidinone **153** et de l'urée **169**. Les données spectrales et physico-chimiques ont été détaillées en page - 215 -.

Aspect : solide jaune

Rendement : 44%

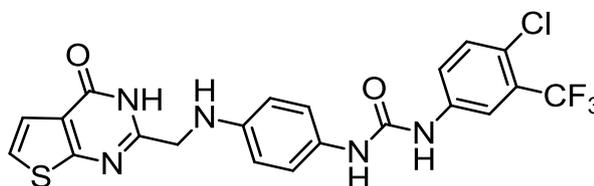


b. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée **34**

Ce composé est préparé à partir de la thiénopyrimidinone **153** et de l'urée **171**. Les données spectrales et physico-chimiques ont été détaillées en page - 216 -.

Aspect : solide brun

Rendement : 24%



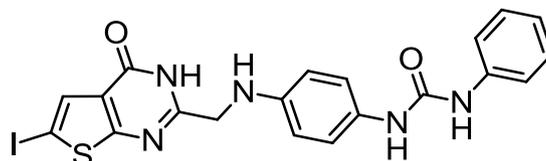
Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

c. 1-(4-(((6-Iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée **31**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **155** et de l'urée **169**

Aspect : solide brun vert

Rendement : 12%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.22 (d, 2H, J = 5.6Hz) ; 5.88 (t, NH, J = 5.6Hz) ; 6.58 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 6.92 (t, 1H Ar, J = 7.2Hz) ; 7.16 (d, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 7.24 (m, 2H Ar) ; 7.41 (d, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.62 (s, 1H thiophène) ; 8.21 (s, NH urée) ; 8.51 (s, NH urée) ; 12.56 (sl, NH thiénoypyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 46.0 ; 75.7 ; 112.8 ; 117.9 ; 120.5 ; 121.3 ; 124.1 ; 128.7 ; 129.7 ; 130.6 ; 140.0 ; 143.1 ; 152.9 ; 156.5 ; 157.3 ; 168.4.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{IN}_5\text{O}_2\text{S}$; $M = 517.343 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 46.43 ; H, 3.12 ; N, 13.54 ; S, 6.20

Trouvé : % C, 43.21 ; H, 2.99 ; N, 12.82 ; S, 6.82

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{IN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 539.9962$; trouvé : 539.9968.

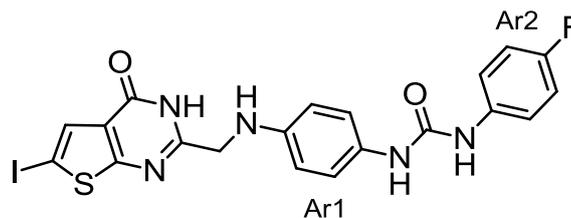
Point de fusion : 217°C

d. 1-(4-Fluorophényl)-3-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée **67**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **155** et de l'urée **170**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 11%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.21 (d, 2H, J = 6Hz) ; 5.89 (t, NH, J = 6Hz) ; 6.57 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.05-7.10 (m, 2H Ar2) ; 7.14 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.40-7.44 (m, 2H

Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

Ar2) ; 7.62 (s, 1H thiophène) ; 8.18 (s, NH urée) ; 8.52 (s, NH urée) ; 12.46 (sl, NH thiénopyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 46.0 ; 75.3 ; 112.8 ; 115.0 ; 115.2 ; 119.6 ; 119.7 ; 120.6 ; 124.9 ; 129.6 ; 130.6 ; 143.2 ; 152.9 ; 156.4 ; 157.2 ; 168.4.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FIN}_5\text{O}_2\text{S}$; $M = 535.333 \text{ g.mol}^{-1}$

Calculé : % C, 44.87 ; H, 2.82 ; N, 13.08 ; S, 5.99

Trouvé : % C, 44.01 ; H, 2.58 ; N, 12.90 ; S, 6.11

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FIN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 557.9867$; trouvé : 557.9820.

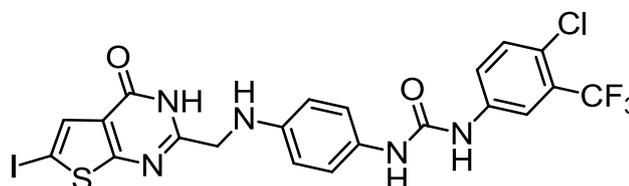
Point de fusion : 247°C (déc.)

e. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)urée **88**

Ce composé est préparé à partir de la thiénopyrimidinone **155** et de l'urée **171**.

Aspect : solide jaune vert

Rendement : 28%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.22 (d, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$) ; 5.95 (t, NH, $J = 5.6\text{Hz}$) ; 6.58 (d, 2H Ar, $J = 8.8\text{Hz}$) ; 7.16 (d, 2H Ar, $J = 7.2\text{Hz}$) ; 7.58-7.59 (m, 2x1H Ar) ; 7.63 (s, 1H thiophène) ; 8.08 (d, 1H Ar, $J = 2\text{Hz}$) ; 8.37 (s, NH urée) ; 9.00 (s, NH urée) ; 12.47 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 45.9 ; 75.5 ; 112.7 ; 119.0 ; 121.1 ; 122.7 ; 123.2 ; 124.9 ; 129.0 ; 130.6 ; 131.4 ; 131.9 ; 132.0 ; 139.7 ; 143.5 ; 152.6 ; 156.4 ; 157.1 ; 168.4.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{IN}_5\text{O}_2\text{S}$; $M = 619.786 \text{ g.mol}^{-1}$

Calculé : % C, 40.70 ; H, 2.28 ; N, 11.30 ; S, 5.17

Trouvé : % C, 40.54 ; H, 2.08 ; N, 11.54 ; S, 5.11

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{IN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 641.9446$; trouvé : 641.9460.

Point de fusion : 228-236°C (déc.)

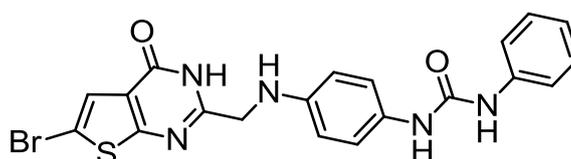
Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

f. 1-(4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-phénylurée 172

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone 156 et de l'urée 169.

Aspect : solide jaune

Rendement : 10%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.22 (d, 2H, J = 5.2Hz) ; 5.89 (t, NH, J = 5.2Hz) ; 6.58 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 6.91 (t, 1H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.17 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.23 (t, 2H Ar, 7.6Hz) ; 7.43 (d, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.50 (s, H thiophène) ; 8.37 (s, NH urée) ; 8.66 (s, NH urée) ; 12.57 (sl, NH thiénoypyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 49.9 ; 102.9 ; 112.5 ; 117.8 ; 120.9 ; 121.4 ; 122.3 ; 124.9 ; 128.5 ; 128.9 ; 140.6 ; 144.3 ; 153.3 ; 163.8 ; 166.8 ; 167.5.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$; $M = 470.342 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 51.07 ; H, 3.43 ; N, 14.89 ; S, 6.82

Trouvé : % C, 51.10 ; H, 3.11 ; N, 14.78 ; S, 6.15

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+ = 492.0100$; trouvé : 492.0041.

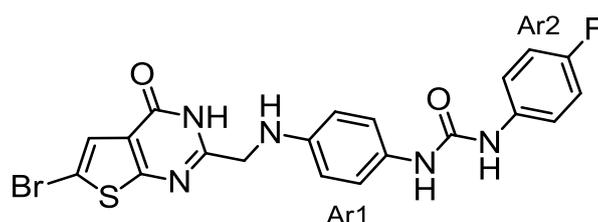
Point de fusion : 249°C

g. 1-(4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-(4-fluorophényl)urée 173

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone 156 et de l'urée 170.

Aspect : solide jaune

Rendement : 36%



Partie expérimentale : Synthèse des dérivés urées en série azotée, méthode substitution nucléophile

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.23 (d, 2H -CH $_2$ -, J = 5.6Hz) ; 5.90 (t, NH, J = 5.6Hz) ; 6.58 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.08 (m, 2H Ar2, J = 8.8Hz) ; 7.15 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.40-7.44 (m, 2H Ar2) ; 7.51 (s, H thiophène) ; 8.20 (s, NH urée) ; 8.54 (s, NH urée) ; 12.54 (s, NH thiénopyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 46.0 ; 109.6 ; 112.8 ; 115.1 (d) ; 119.6 (d) ; 120.6 ; 123.7 ; 124.6 ; 129.6 ; 136.8 ; 143.1 ; 152.9 ; 156.7 ; 157.7 ; 158.2 ; 164.4.

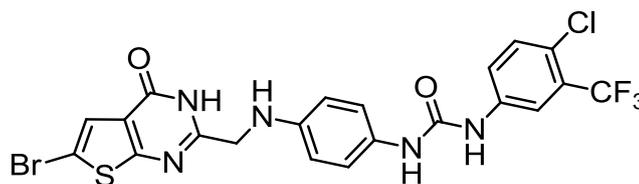
Point de fusion : 260°C (déc.)

h. 1-(4-(((6-Bromo-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-3-(4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)urée **174**

Ce composé est préparé à partir de la thiénopyrimidinone **156** et de l'urée **171**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 11%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.23 (d, 2H, J = 6Hz) ; 5.95 (t, NH, J = 6Hz) ; 6.59 (d ; 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 7.16 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.52 (s, 1H thiophène) ; 7.58-7.59 (m, 2x1H Ar) ; 8.08 (d, 1H Ar, J = 1Hz) ; 8.34 (s, NH urée) ; 9.00 (s, NH urée) ; 12.54 (s, NH thiénopyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 45.9 ; 109.6 ; 112.7 ; 116.4 ; 116.5 ; 121.1 ; 121.7 ; 122.7 ; 123.3 ; 123.7 ; 124.4 ; 128.9 ; 131.7 ; 139.7 ; 143.5 ; 152.6 ; 156.7 ; 157.7 ; 165.0.

Analyse élémentaire : C $_{21}$ H $_{14}$ BrClF $_3$ N $_5$ O $_2$ S ; M= 572.785 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 44.03 ; H, 2.46 ; N, 12.23 ; S, 5.60

Trouvé : % C, 43.91 ; H, 2.34 ; N, 12.33 ; S, 5.63

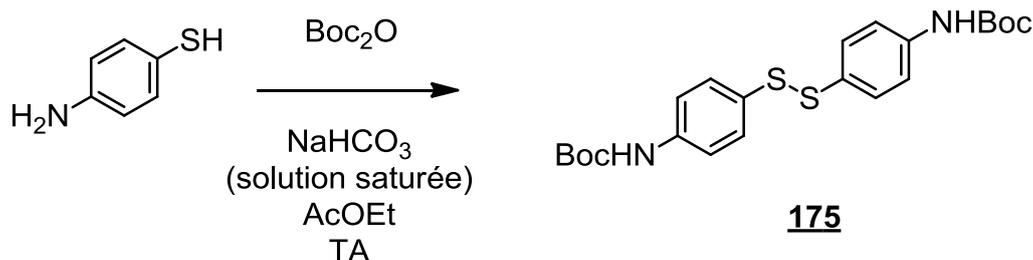
HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{21}$ H $_{14}$ BrClF $_3$ N $_5$ O $_2$ S + Na] $^+$ = 593.9584 ; trouvé : 593.9583.

Point de fusion : 228-232°C

Partie expérimentale : Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée

XII. Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée 178

1. Préparation du di-tert-butyl (disulfanedivlbis(4,1-phénylène))dicarbamate 175

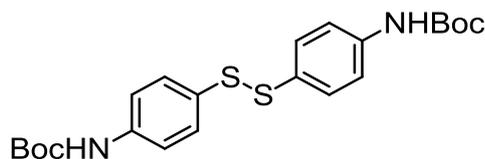


Mode opératoire

Dans un ballon tricol, 8mmol de 4-aminobenzenthionol sont mises en solution dans 10mL d'acétate d'éthyle. La solution est agitée et refroidie dans un bain de glace. Une solution de di-tert-butyl-dicarbamate (9,6mmol, 2,10g dans 5mL d'acétate d'éthyle) est ensuite additionnée goutte-à-goutte puis le mélange est agité pendant 45 minutes supplémentaires à 0°C. Puis, 8mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium sont additionnés goutte-à-goutte. Le mélange est laissé revenir doucement à température ambiante puis est agité pendant 24 heures. Les deux phases résultantes sont ensuite décantées et séparées. La phase organique est lavée deux fois avec 5mL d'eau, une fois avec 5mL de saumure puis séchée sur sulfate de magnésium. L'acétate d'éthyle est évaporé pour donner un résidu huileux jaune qui est purifié par chromatographie flash (15% Acétate d'éthyle/Cyclohexane).

Aspect : solide jaune

Rendement : 81%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.47 (s, 2x9H *t*Bu) ; 7.38 (d, 2x2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.46 (d, 2x2H Ar, J = 8.8Hz) ; 9.52 (s, 2xNH).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 28.0 ; 79.3 ; 118.7 ; 128.3 ; 130.7 ; 140.0 ; 152.6.

Partie expérimentale : Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée

Analyse élémentaire : $C_{22}H_{28}N_2O_4S_2$; $M = 448.599 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 58.90 ; H, 6.29 ; N, 6.24 ; S, 14.30

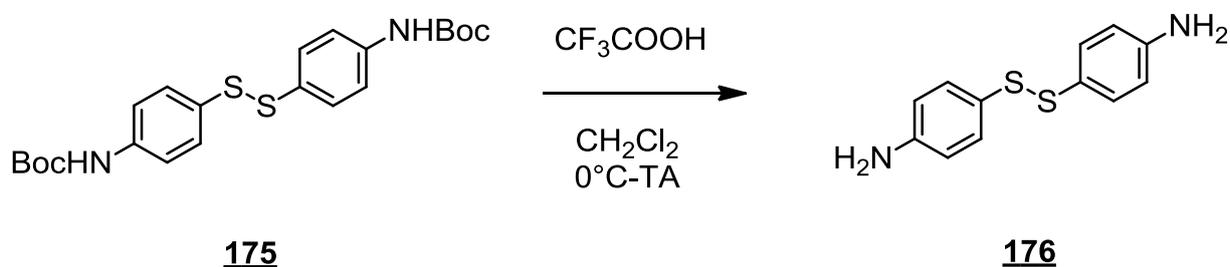
Trouvé : % C, 59.14 ; H, 6.55 ; N, 5.75 ; S, 13.28

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{22}H_{28}N_2O_4S_2 + Na]^+ = 471.1383$; trouvé : 471.1391.

Point de fusion : 190-195°C

Litt : 179-180°C²¹³

2. Préparation du 4,4'-disulfanediyldianiline **176**

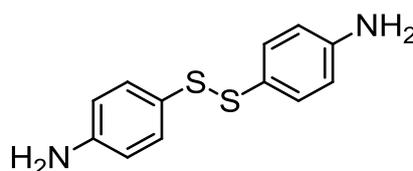


Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 100mL sont introduits 1,60mmol de **175** en solution dans 40mL de CH_2Cl_2 . Le mélange est ensuite traité à 0°C par un excès d'acide trifluoroacétique (2mL additionnés goutte-à-goutte), puis est laissé revenir doucement à température ambiante. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu huileux est dilué dans 20mL d'acétate d'éthyle et lavé une à deux fois par 5mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est ensuite concentrée et purifiée par chromatographie flash pour donner un solide jaune.

Aspect : solide jaune

Rendement : 60%



RMN 1H (400MHz, $DMSO-d_6$) : $\delta = 5.50$ (s, 2x NH_2) ; 6.51 (d, 2x2H Ar, $J = 8.4\text{Hz}$) ; 7.07 (d, 2x2H Ar, $J = 8.4\text{Hz}$).

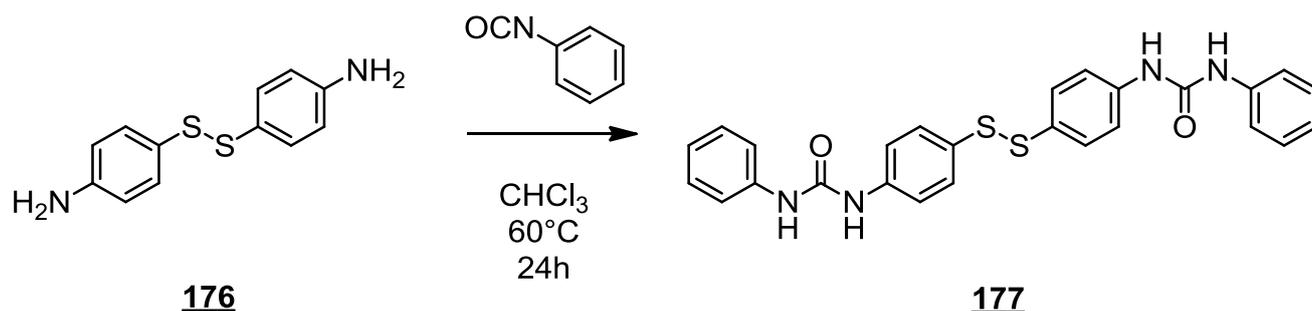
Partie expérimentale : Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 114.1 ; 120.7 ; 134.3 ; 150.0$.

Point de fusion : 75°C

Litt : 76-78°C²¹⁸

3. Préparation du 1,1'-(disulfanediylobis(4,1-phénylène))bis(3-phénylurée) **177**

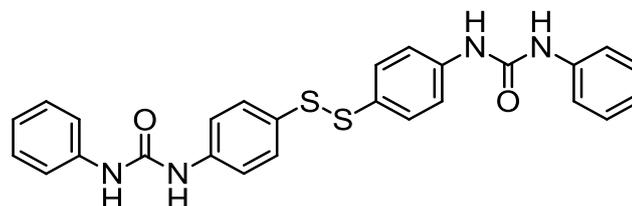


Mode opératoire

1mmol (0,247g) du 4-aminodisulfide **176** est solubilisée dans 15mL de CHCl₃ anhydre puis est traitée par une solution de phénylisocyanate (2mmol, 0,239g en solution dans 4mL de CHCl₃). Le mélange est porté à reflux léger. Un précipité blanc (l'urée **178**) se forme doucement. Après retour à température ambiante, le précipité est isolé par filtration sur büchner et rincé une fois avec CHCl₃. Le produit est obtenu pur et peut être engagé directement dans l'étape suivante.

Aspect : solide blanc

Rendement : 88%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 6.98$ (t, 2x1H Ar, J = 7.2Hz) ; 7.27 (t, 2x2H, J = 7.2Hz) ; 7.42-7.50 (m, 2x6H Ar) ; 8.70 (s, 2xNH urée) ; 8.84 (s, 2xNH urée).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 118.3 ; 118.8 ; 122.0 ; 128.1 ; 128.7 ; 130.8 ; 139.4 ; 140.2 ; 152.3$.

²¹⁸ Hajipour, A. R.; Safai, S.; Ruoho, A. E., *Journal of Sulfur Chemistry* **2006**, 27 (5), 441-444.

Partie expérimentale : Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée

Analyse élémentaire : $C_{26}H_{22}N_4O_2S_2$; $M = 486.608 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

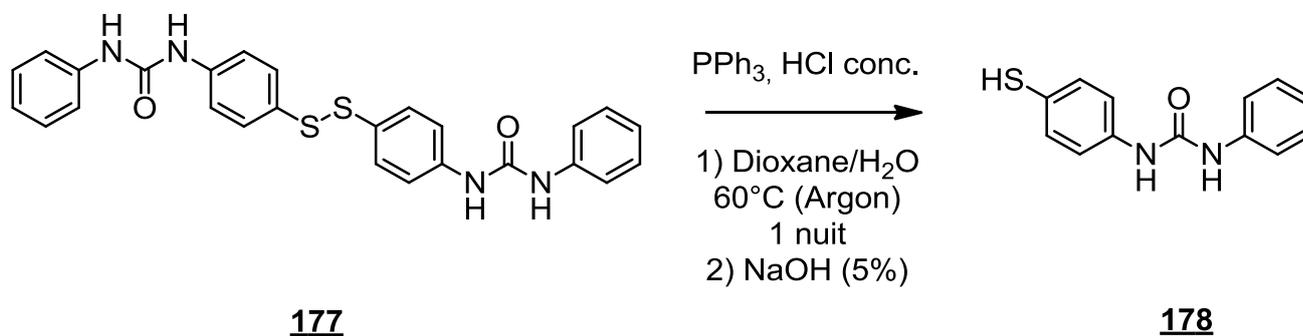
Calculé : % C, 63.21 ; H, 4.65 ; N, 11.54 ; S, 12.98 (+ 1,5% H_2O)

Trouvé : % C, 63.44 ; H, 4.40 ; N, 11.08 ; S, 12.48.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{26}H_{22}N_4O_2S_2 + Na]^+ = 509.1076$; trouvé : 509.1088.

Point de fusion : $>260^\circ\text{C}$

4. Préparation de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée **178**



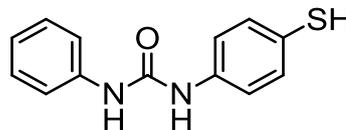
Mode opératoire²⁰¹

Dans un ballon schlenk de 100mL, surmonté d'un réfrigérant et préalablement séché et purgé à l'argon, sont introduites 0,82mmol de **177** (0,400g) et 0,86mmol de triphénylphosphine (0,225g), en suspension dans 20mL d'un mélange dioxane/eau (17 : 3) préalablement dégazé par bullage à l'argon pendant 4 heures. Le système réactionnel est ensuite purgé par trois cycles vide-argon. Puis trois gouttes de HCl concentré sont ajoutées au milieu réactionnel à température ambiante. Le tout est ensuite porté à reflux du dioxane pendant toute une nuit, toujours sous flux d'argon. Une fois la réaction terminée et contrôlée par CCM, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est rapidement traité par 10mL d'une solution NaOH(aq.) 5%. Cette phase aqueuse est extraite 3 fois par de l'éther diéthylique. Les phases organiques sont éliminées et la phase aqueuse est acidifiée par HCl 10% (10mL). Le précipité formé est filtré et lavé une fois à l'eau, séché puis conservé dans un pilulier sous argon. Si besoin, le produit peut être trituré dans l'éther diéthylique.

Partie expérimentale : Synthèse de la 1-(4-mercaptophényl)-3-phénylurée

Aspect : solide blanc

Rendement : 82%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.11 (s, SH) ; 6.98 (t, 1H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.22 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.28 (t, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.36 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.44 (d, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 8.64 (s, 2NH urée).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 118.2 ; 118.8 ; 122.0 ; 128.0 ; 128.8 ; 130.8 ; 139.4 ; 140.2 ; 152.3.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$; M= 244.312 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 63.91 ; H, 4.95 ; N, 11.47 ; S, 13.12

Trouvé : % C, 63.24 ; H, 4.81 ; N, 11.11 ; S, 12.23

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}]^+$ = 267.0568 ; trouvé : 265.0566.

Point de fusion : >260°C

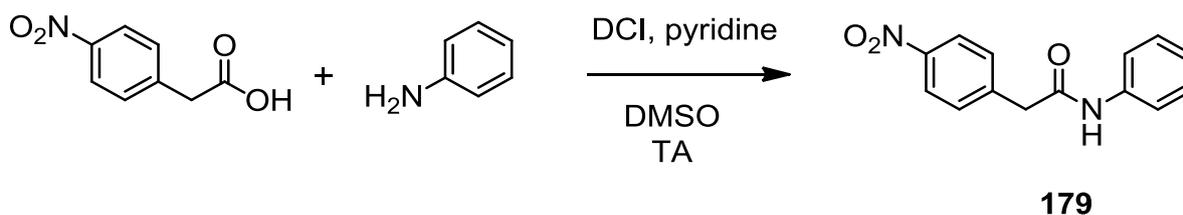
Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

XIII. Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

1. Synthèse des 2-(4-nitrophényl)-N-phénylacétamides

a. 2-(4-Nitrophényl)-N-phénylacétamide 179

Méthode A



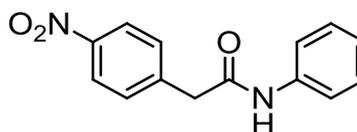
Mode opératoire général

Dans un ballon monocol, sont introduites 10mmol (1,85g) de l'acide 4-nitrophénylacétique, 10mmol de l'aniline, 10mmol de dicyclohexylcarbodiimide (2,06g) et 10mmol de pyridine (0,82g) dans 20mL de DMSO. Le tout est agité à température ambiante jusqu'à consommation totale de l'acide. La dicyclohexylurée secondaire formée est éliminée par filtration. Le filtrat est ensuite extrait à l'éther (3 fois). La phase étherée est ensuite lavée deux fois à l'eau et une fois avec HCl (0,5N) pour éliminer le DMSO. Après évaporation de l'éther on récupère un solide correspondant au produit. Aucune purification n'est nécessaire.

Ce composé est préparé à partir d'aniline.

Aspect : solide blanc

Rendement : 65%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.84 (s, 2H -CH₂-) ; 7.05 (t, 1H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.32 (t, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 7.58-7.63 (m, 4H Ar) ; 8.21 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 10.27 (s, NH).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 42.8 ; 119.1 ; 123.4 ; 128.7 ; 130.5 ; 138.9 ; 143.9 ; 146.3 ; 156.6, 167.9.

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

Analyse élémentaire : $C_{14}H_{12}N_2O_3$; $M = 256.257 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Calculé : % C, 64.43 ; H, 4.81 ; N, 10.76 (+1,5% H_2O)

Trouvé : % C, 64.79 ; H, 4.50 ; N, 10.57

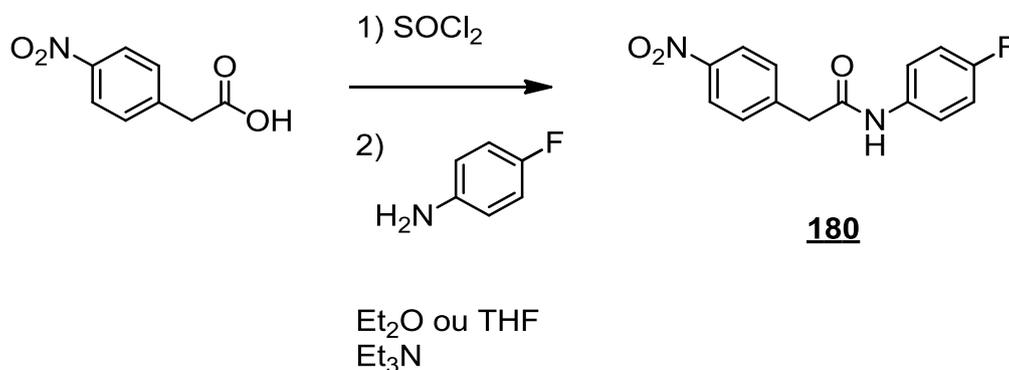
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{14}H_{12}N_2O_3 + H]^+ = 257.0926$, trouvé : 257.0934.

Point de fusion : 210°C

Litt : $205\text{-}206^\circ\text{C}$ ²¹⁹

b. *N*-(4-Fluorophényl)-2-(4-nitrophényl)acétamide **180**

Méthode B



Mode opératoire général

L'acide 4-nitrophénylacétique (10,5mmol) est préalablement traité par du chlorure de thionyle (7,6mL) pour générer le chlorure d'acyle intermédiaire. Le tout est porté à reflux pendant 2 heures (jusqu'à formation d'une solution limpide colorée). Le chlorure de thionyle en excès est évaporé. Les cristaux formés sont ensuite solubilisés dans de l'éther ou du THF sec (20mL) puis additionnés goutte-à-goutte à 0°C à une solution de l'aniline appropriée (10mmol, dans 50mL d'éther ou de THF) et 10,5mmol de triéthylamine. La réaction est contrôlée par CCM et une fois l'aniline intégralement consommée, le solvant est évaporé et le résidu repris dans 50mL d'eau glacée. Le précipité est filtré et rincé à l'eau et un peu d'éther.

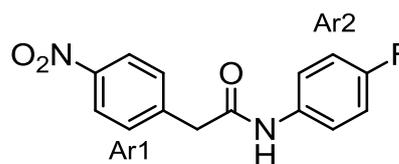
Ce composé est préparé à partir de 4-fluoroaniline.

²¹⁹ Iwakura, Y.; Izawa, S.-i., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1966**, 39 (11), 2490-2494.

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

Aspect : solide blanc

Rendement : 30%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.83 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 7.15 (m, 2H Ar2) ; 7.59-7.63 (m, 4H Ar1 + Ar2) ; 8.21 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 10.33 (s, NH). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 42.7 ; 115.2 ; 115.4 ; 120.9 ; 123.3 ; 130.5 ; 135.3 ; 143.9 ; 146.4 ; 167.8.

Analyse élémentaire : C $_{14}$ H $_{11}$ FN $_2$ O $_3$; M= 274.247 g.mol $^{-1}$

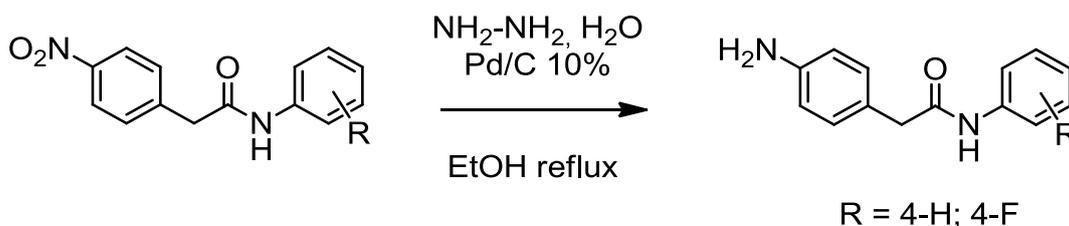
Calculé : % C, 61.31 ; H, 4.04 ; N, 10.21

Trouvé : % C, 61.25 ; H, 4.20 ; N, 10.42

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{14}$ H $_{11}$ FN $_2$ O $_3$ + Na] $^+$ = 297.0646 ; trouvé : 297.0657.

Point de fusion : 196°C.

2. Synthèse des 2-(4-aminophényl)-*N*-phénylacétamides



179 - 180

181 - 182

Mode opératoire général

Le dérivé nitro (5mmol) est placé en suspension dans 20mL d'éthanol avec 0,120g de palladium sur charbon activé (10% en masse). 6,5 équivalents d'hydrazine hydrate sont ensuite ajoutés doucement. Le tout est porté à reflux pendant 2 heures. Le palladium est éliminé par filtration à chaud sur pad de célite, puis l'éthanol est évaporé. Le produit est enfin recristallisé dans un peu d'éthanol.

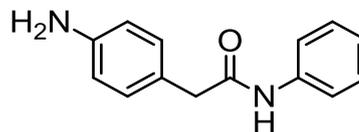
Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

a. 2-(4-Aminophényl)-N-phénylacétamide 181

Ce composé est préparé à partir de 179.

Aspect : cristaux beiges

Rendement : 98%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.41 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 4.93 (s, NH $_2$) ; 6.51 (d, 2H Ar, J = 8,4Hz) ; 6.97-7.04 (m, 3H Ar) ; 7.28 (t, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.59 (d, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 10.0 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 42.6 ; 113.8 ; 119.0 ; 122.8 ; 123.0 ; 128.6 ; 129.4 ; 139.3 ; 147.2 ; 169.9.

Analyse élémentaire : C $_{14}$ H $_{14}$ N $_2$ O ; M= 226.274 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 73.57 ; H, 6.28 ; N, 12.28 (+1% H $_2$ O)

Trouvé : % C, 73.54 ; H, 6.23 ; N, 12.01

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{14}$ H $_{14}$ N $_2$ O + H] $^+$ = 227.1179 ; trouvé : 227.1185.

Point de fusion : 154°C

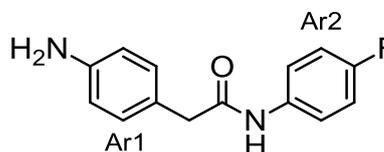
Litt : 138-140°C²²⁰

b. N-(4-Fluorophényl)-2-(4-aminophényl)acétamide 182

Ce composé est préparé à partir de 180.

Aspect : cristaux beige

Rendement : 94%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.41 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 4.93 (s, NH $_2$) ; 6.51 (d, 2H Ar1, J = 8,4Hz) ; 6.97 (d, 2H Ar1, J = 8,4Hz) ; 7.12 (m, 2H Ar2) ; 7.59-7.62 (m, 2H Ar2) ; 10.06 (s, NH). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

²²⁰ Clark, C. R.; Davenport, T. W., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1987**, 76 (1), 18-20.

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 42.5$; 113.9 ; 115.1 (d) ; 120.7 (d) ; 122.8 ; 129.4 ; 135.7 ; 147.1 ; 159.0 ; 169.8.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$; $M = 244.264 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

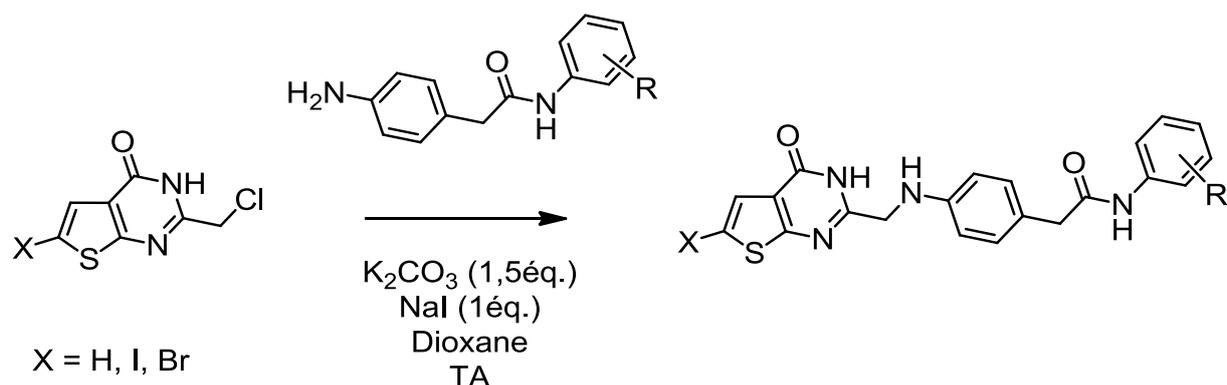
Calculé : % C, 67.46 ; H, 5.48 ; N, 11.23 (+2% H_2O)

Trouvé : % C, 67.42 ; H, 5.54 ; N, 11.19

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O} + \text{H}]^+ = 245.1085$; trouvé : 245.1092.

Point de fusion : 147°C

3. Substitutions nucléophiles : accès aux acétamides cibles



Mode opératoire général

La procédure suivie est la même que celle utilisée avec le carbamate **157** et avec les urées, à savoir en travaillant également sur 1mmol de la thienopyrimidinone. L'acétamide (1,1mmol) est préalablement solubilisé dans le dioxane. Si besoin, on peut chauffer doucement le milieu réactionnel à 50-60°C pour aider à la solubilisation complète des réactifs. Les produits obtenus sont recristallisés dans le méthanol ou l'éthanol.

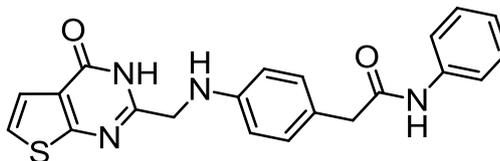
Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

a. 2-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-*N*-phénylacétamide **84**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **153** et de l'acétamide **181**.

Aspect : solide beige

Rendement : 34%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.44 (s, 2H) ; 4.25 (d, 2H, J = 6.4Hz) ; 6.04 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 6.60 (d, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 6.99-7.07 (m, 3H Ar) ; 7.27 (t, 2H Ar, J = 8Hz) ; 7.35 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.52 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.57 (d, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 9.99 (s, NH) ; 12.34 (sl, NH thiénoypyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 42.5 ; 45.7 ; 112.4 ; 118.6 ; 121.4 ; 122.9 ; 123.0 ; 123.2 ; 124.0 ; 128.6 ; 129.6 ; 139.3 ; 146.4 ; 156.5 ; 150.1 ; 164.3 ; 169.7.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$ = 413.1043 ; trouvé : 413.1039.

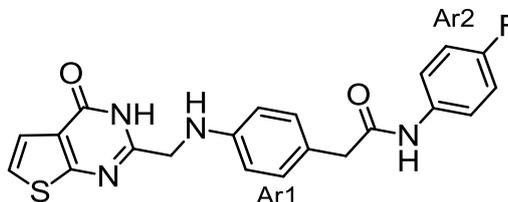
Point de fusion : 225-227°C

b. *N*-(4-Fluorophényl)-2-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)acétamide **85**

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone **153** et de l'acétamide **182**.

Aspect : solide beige

Rendement : 28%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.43 (s, 2H -CH $_2$ - acétamide) ; 4.26 (d, 2H -CH $_2$ - ; J = 6.4Hz) ; 6.06 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 6.60 (d, 2H Ar1, J = 8.4Hz) ; 7.05 (d, 2H Ar1, J = 8.4Hz) ; 7.11 (m, 2H Ar2) ; 7.34 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.52 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.56-

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

7.61 (m, 2H Ar₂) ; 10.08 (s, NH acétamide) ; 12.34 (s, NH thiénopyrimidinone). La multiplicité des protons Ar₂ observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 52.5 (d) ; 45.7 ; 112.4 ; 115.1 (d) ; 120.7 (d) ; 121.4 ; 122.9 ; 123.3 ; 123.9 ; 129.5 (d) ; 135.7 (d) ; 146.4 ; 156.6 (d) ; 158.1 ; 159.0 ; 164.3 ; 169.6.

Analyse élémentaire : C₂₁H₁₇FN₄O₂S ; M= 408.449 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 61.75 ; H, 4.20 ; N, 13.72 ; S, 7.85

Trouvé : % C, 61.01 ; H, 4.41 ; N, 13.41 ; S, 7.64

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₂₁H₁₇FN₄O₂S + H]⁺ = 431.0948 ; trouvé : 431.0941.

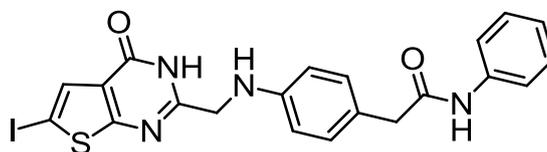
Point de fusion : 241-246°C

c. 2-(4-(((6-Iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéo[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)-*N*-phénylacétamide **40**

Ce composé est préparé à partir de la thiénopyrimidinone **155** et de l'acétamide **181**.

Aspect : solide beige

Rendement : 23%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.44 (s, 2H) ; 4.23 (d, 2H -CH₂-, J = 6Hz) ; 6.04 (t, NH, J = 6Hz) ; 6.99-7.06 (m, 3H Ar) ; 7.27 (t, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.57 (d, 2H Ar, J = 7.6Hz) ; 7.62 (s, H thiophene) ; 9.99 (s, NH acétamide) ; 12.44 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 42.5 ; 45.6 ; 75.5 ; 112.4 ; 119.0 ; 123.0 ; 124.0 ; 124.9 ; 128.6 ; 129.6 ; 130.6 ; 139.3 ; 146.3 ; 156.4 ; 157.1 ; 168.4 ; 169.7.

Analyse élémentaire : C₂₁H₁₇IN₄O₂S ; M= 516.355 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 48.85 ; H, 3.32 ; N, 10.85 ; S, 6.21

Trouvé : % C, 48.64 ; H, 3.66 ; N, 10.84 ; S, 6.18

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₂₁H₁₇IN₄O₂S + Na]⁺ = 539.0009 ; trouvé : 539.0032.

Point de fusion : 224-227°C

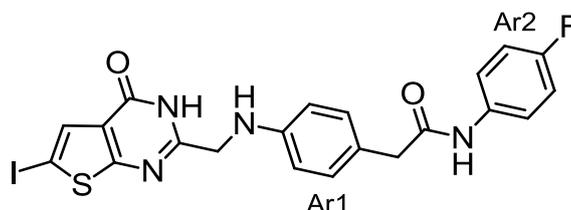
Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série azotée

d. *N*-(4-Fluorophényl)-2-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)amino)phényl)acétamide 72

Ce composé est préparé à partir de la thiénoypyrimidinone 155 et de l'acétamide 182.

Aspect : solide beige

Rendement : 15%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.42 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 4.23 (d, 2H -CH $_2$ -, J = 6Hz) ; 6.05 (t, NH, J = 6Hz) ; 6.60 (d, 2H Ar1, J = 7.6Hz) ; 7.04-7.13 (m, 4H Ar1 + Ar2) ; 7.59 (m, 2H Ar2) ; 7.63 (s, 1H thiophène) ; 12.45 (sl, NH thiénoypyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 42.4 (d) ; 45.6 ; 75.6 ; 112.4 ; 115.1 (d) ; 120.7 (d) ; 123.9 ; 124.9 ; 129.5 (d) ; 130.6 ; 135.7 (d) ; 146.3 ; 156.5 (d) ; 157.1 ; 159.0 ; 168.4 ; 169.6.

Analyse élémentaire : C $_{21}$ H $_{16}$ FIN $_4$ O $_2$ S ; M= 534,345 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 47.20 ; H, 3.02 ; N, 10.49 ; S, 6.00

Trouvé : % C, 47.28 ; H, 2.88 ; N, 10.60 ; S, 6.08

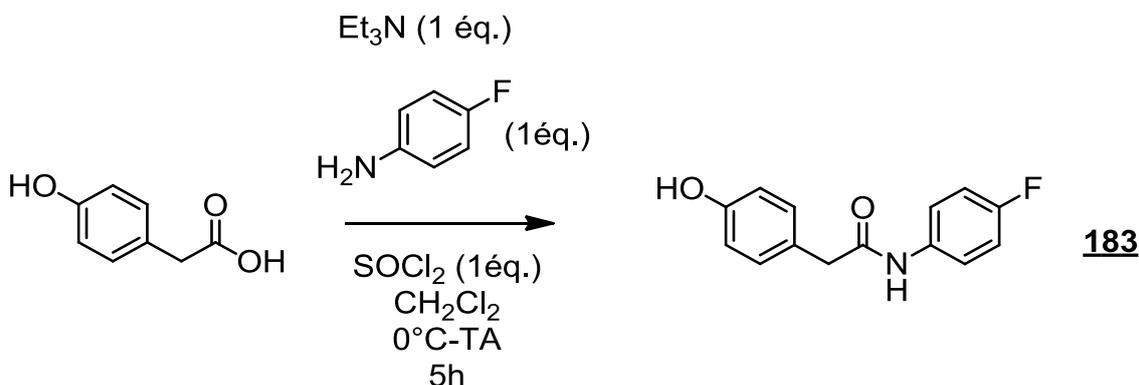
HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{21}$ H $_{16}$ FIN $_4$ O $_2$ S + Na] $^+$ = 556.9915, trouvé : 556.9921

Point de fusion : 200°C (déc.)

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série oxygénée

XIV. Synthèse convergente des dérivés acétamides en série oxygénée

1. Synthèse du 2-(4-hydroxyphényl)-N-phénylacétamide 183

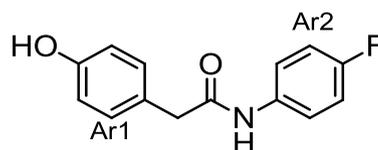


Mode opératoire

Dans un ballon tricol de 100mL bien sec surmonté d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée, sont introduites 10mmol d'acide 4-hydroxyphénylacétique, 10mmol de 4-fluoroaniline et 10mmol de triéthylamine en solution dans 40mL de CH₂Cl₂ préalablement séché une nuit sur tamis moléculaire. Le tout est refroidi à 0°C, puis 10mmol de chlorure de thionyle diluées dans 10mL de CH₂Cl₂ sont additionnées goutte-à-goutte à 0°C. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité pendant 30 minutes à cette température puis est laissé revenir à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à consommation complète de l'acide. Après 5 heures d'agitation, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans un peu d'eau. Le précipité formé est filtré sur büchner et séché. Le produit brut est recristallisé dans du méthanol pour donner le produit attendu.

Aspect : solide blanc

Rendement : 16%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.48 (s, 2H -CH₂-) ; 6.71 (d, 2H Ar1, J = 8.4Hz) ; 6.99-7.15 (m, 4H Ar1 + Ar2) ; 7.58-7.62 (m, 2H Ar2) ; 9.26 (s, NH) ; 10.12 (s, OH). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série oxygénée

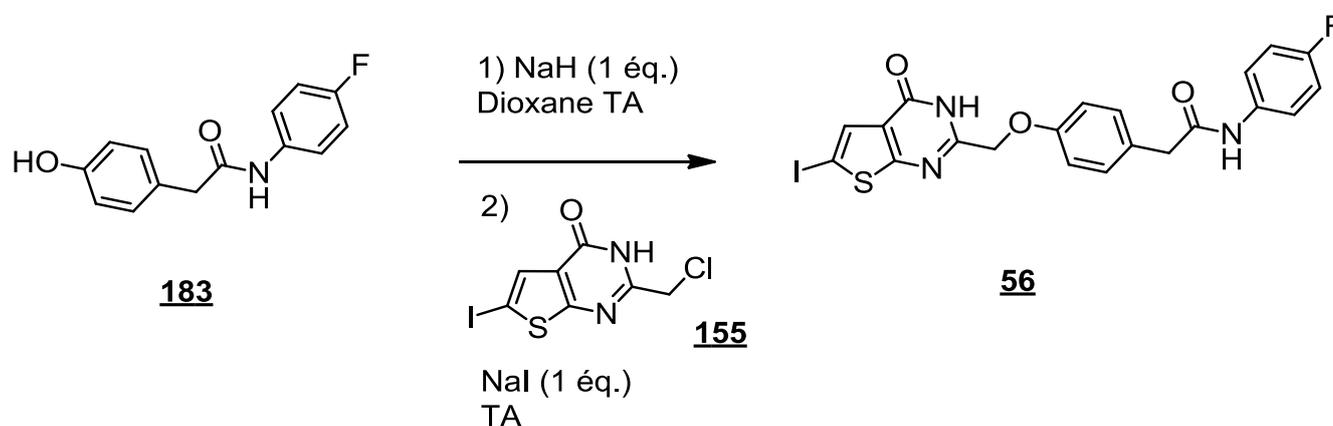
RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 42.4 ; 115.0 ; 115.1 ; 115.3 ; 120.7 (d) ; 126.0 ; 129.9 ; 135.6 (d) ; 156.0 ; 169.5.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_2 + \text{Na}]^+ = 268.0750$; trouvé : 268.0744.

Point de fusion : 140°C

Litt : 132-136°C²²¹

2. Synthèse du *N*-(4-fluorophényl)-2-(4-(((6-iodo-4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)acétamide 56



Mode opératoire général

Dans un ballon monocol bien sec, sont introduits 0,60mmol de NaH (60% en suspension dans l'hexane) et 1mL de cyclohexane. Après trituration et évaporation du solvant, NaH est repris dans 3mL de dioxane distillé. A 0°C, 0,55mmol de **183** sont additionnées par petites portions à la solution précédemment préparée. Après agitation pendant 30 minutes à cette température, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante. Après 2 heures supplémentaires, le phénolate ainsi formé est traité par 0,50mmol de la thiénoypyrimidinone **155**. Ensuite 0,5mmol d'iodure de sodium sont additionnées. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures jusqu'à consommation complète de **155**. Le milieu

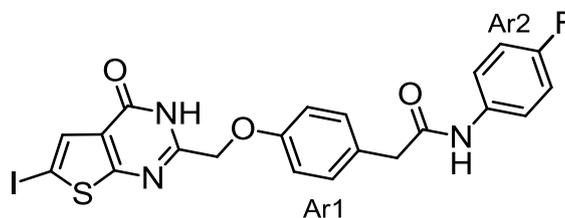
²²¹ Randad, R. S.; Mahran, M. A.; Mehanna, A. S.; Abraham, D. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (2), 752-757.

Partie expérimentale : Synthèse convergente des dérivés acétamides en série oxygénée

réactionnel est alors décomposé sur 15mL d'eau glacée et le précipité est filtré sur büchner. Le solide obtenu est enfin trituré et filtré à chaud dans un peu d'acétonitrile pour donner le composé **56**.

Aspect : solide jaune beige

Rendement : 8%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.56 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 4.96 (s, 2H -CH $_2$ -) ; 6.97 (d, 2H Ar1, J = 8.4Hz) ; 7.10-7.15 (m, 2H Ar2) ; 7.25 (d, 2H Ar1, J = 8.4Hz) ; 7.58-7.62 (m, 2H Ar2) ; 7.64 (s, 1H thiophène) ; 10.18 (s, NH acétamide) ; 12.75 (sl, NH thiénopyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 42.3 ; 67.2 ; 75.9 ; 114.6 ; 116.2 (d) ; 120.7 ; 125.4 ; 126.0 ; 128.7 ; 130.0 (d) ; 130.8 ; 135.6 ; 156.0 ; 156.5 ; 159.0 ; 169.2 ; 169.5.

Analyse élémentaire : C $_{21}$ H $_{15}$ FIN $_3$ O $_3$ S ; M= 535.330 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 47.12 ; H, 2.82 ; N, 7.85 ; S, 5.99

Trouvé : % C, 46.98 ; H, 2.89 ; N, 8.35 ; S, 5.70

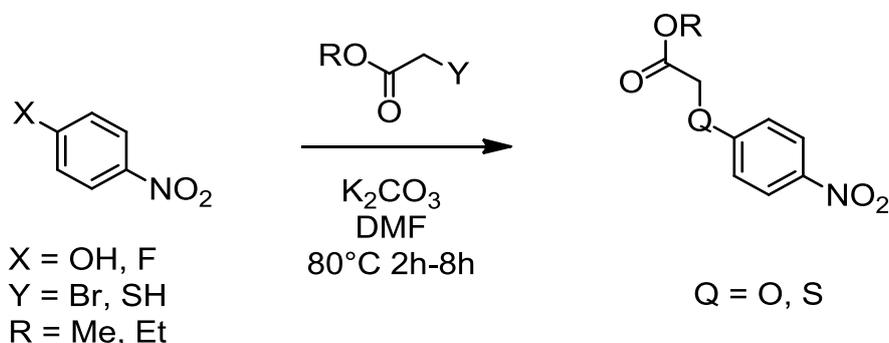
HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{21}$ H $_{15}$ FIN $_3$ O $_3$ S + Na] $^+$ = 557.9755 ; trouvé : 557.9771.

Point de fusion : 274°C

XV. Synthèse séquentielle des dérivés urées

1. Synthèse des acides 2-(4-nitrophényl)acétique

a. Préparation des dérivés 2-(4-nitrophénoxy)acétate



Procédure générale

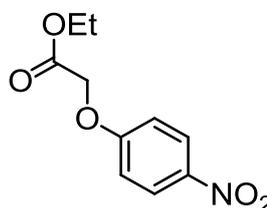
Dans un ballon monocol sont introduits 30mmol du dérivé nitrophényle, 1 à 1,1 équivalents de l'ester activé, et 1,2 à 1,5 équivalents de carbonate de potassium dans 60mL de DMF sec. Le tout est agité à température ambiante ou avec chauffage à 80°C pendant 2 à 8 heures. Le milieu réactionnel est décomposé sur de l'eau glacée. Le précipité obtenu est filtré et rincé à l'eau pour donner le produit attendu pur.

i. 2-((4-Nitrophénoxy)acétate d'éthyle) 184

Ce composé est préparé à partir de 4-hydroxy-nitrobenzène et du 2-bromoacétate d'éthyle.

Aspect : solide jaune pâle

Rendement : 97%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.22 (t, 3H, J = 7.2Hz) ; 4.19 (q, 2H, J = 7.2Hz) ; 4.99 (s, 2H) ; 7.16 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 8.21 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 14.0 ; 60.9 ; 65.0 ; 115.2 ; 125.7 ; 141.3 ; 162.8 ; 167.9.

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

Point de fusion : 81-83°C

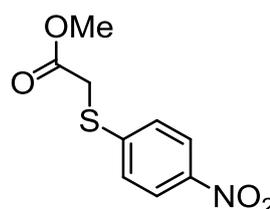
Litt : 76°C²²²

ii. 2-((4-Nitrophényl)thio)acétate de méthyle 186

Ce composé est préparé à partir de 4-fluoro-nitrobenzène et du 2-thioglycolate de méthyle.

Aspect : solide jaune clair

Rendement : 99%



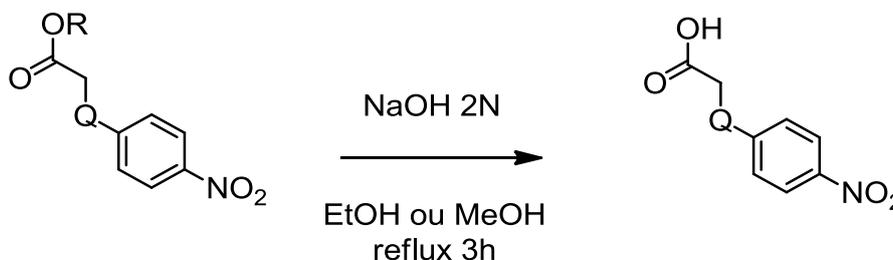
RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.66 (s, 3H) ; 4.17 (s, 2H) ; 7.41 (d, 2H Ar, J = 9Hz) ; 8.14 (d, 2H Ar, J = 9Hz).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 33.0 ; 52.5 ; 123.9 ; 126.3 ; 144.7 ; 146.0 ; 169.1.

Point de fusion : 71-72°C

Litt : 51-52°C²²³

b. Préparation des dérivés acide phénylacétique en série oxygène et soufre



Procédure générale

L'ester de départ (25mmol) en solution dans l'éthanol ou le méthanol (50mL) est traité par NaOH 2N (50mL). Le mélange est porté à reflux jusqu'à réaction totale de l'ester de départ. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est décomposé sur de l'eau glacée,

²²² Tomašić, T.; Zidar, N.; Šink, R.; Kovač, A.; Blanot, D.; Contreras-Martel, C.; Dessen, A. a.; Müller-Premru, M.; Zega, A.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Peterlin Mašič, L. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (13), 4600-4610.

²²³ Dutov, M. D.; Serushkina, O. V.; Shevelev, S. A., *Russian Journal of Organic Chemistry* **2007**, 43 (8), 1167-1169.

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

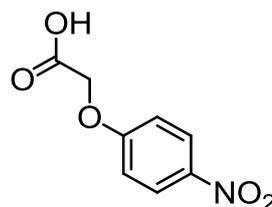
puis est acidifié doucement avec HCl 1N (jusque pH ~6). Le précipité formé est filtré, rincé avec HCl 0,1N pour donner le produit propre.

i. Acide 2-(4-nitrophénoxy)acétique 185

Ce composé est préparé à partir du composé 184.

Aspect : solide jaune

Rendement : 89%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.87 (s, 2H) ; 7.13 (d, 2H Ar, J = 9Hz) ; 8.20 (d, 2H Ar, J = 9Hz), 13.23 (sl, OH).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 64.9 ; 115.1 ; 125.7 ; 141.1 ; 163.0 ; 169.3.

Point de fusion : 189°C

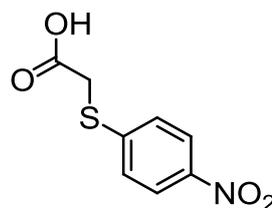
Litt : 184-186°C²²⁴

ii. Acide 2-(4-nitrophényl)thioacétique 187

Ce composé est préparé à partir du composé 186.

Aspect : solide jaune

Rendement : 98%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.05 (s, 2H) ; 7.50 (d, 2H Ar, J = 9Hz) ; 8.15 (d, 2H Ar, J = 9Hz) ; 13.02 (sl, OH).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 33.5 ; 123.8 ; 126.1 ; 144.5 ; 146.6 ; 169.8.

Point de fusion : 153-155°C

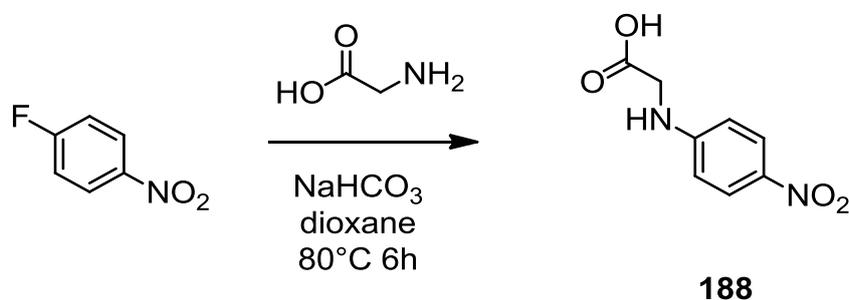
Litt : 155-156°C²²⁵

²²⁴ Abdel Hamid, H. M.; Ramadan, E. S.; Hagar, M.; El Ashry, E. S. H.; Abdel Hamid, H.; Sayed Ramadan, E., *Synthetic Communications* **2004**, 34 (3), 377-382.

²²⁵ Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Miyamoto, M.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y., *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (30), 9722-9729.

c. Procédure de synthèse de l'acide en série azotée

i. Préparation de l'acide 2-((4-nitrophényl)amino)acétique 188

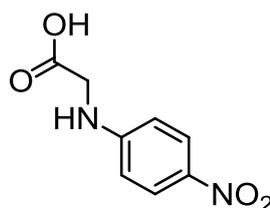


Mode opératoire

Dans un ballon monocol sont introduits 35mmol de 4-fluoronitrobenzène (3,75mL), 70mmol de glycine (5,87g) et 70mmol d'hydrogénocarbonate de sodium (5,25g) dans 10mL de dioxane et 60mL d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 6 heures. Après réaction totale du 4-fluoronitrobenzène, le milieu est décomposé sur de l'eau glacée (50mL). L'acide précipite par acidification de la phase aqueuse : une solution HCl 2N est additionnée jusqu'à pH~5-6. Le précipité est filtré sous vide et rincé avec un peu d'eau. Le produit obtenu est suffisamment pur pour être utilisé sans purification intermédiaire.

Aspect : solide jaune

Rendement : 50%



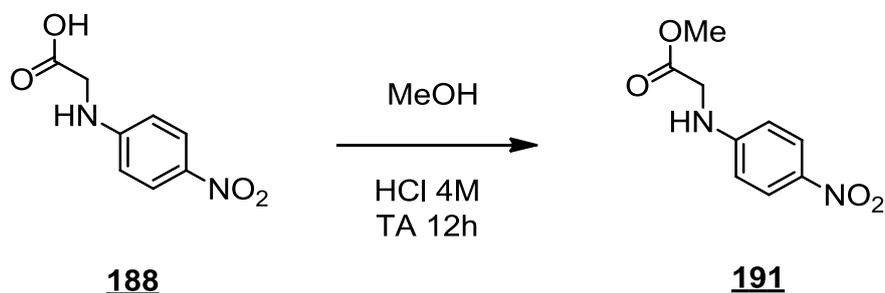
RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.99 (d, 2H, J = 6Hz) ; 6.67 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 7.44 (t, NH, J = 6Hz) ; 8.01 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 44.0 ; 111.2 ; 126.0 ; 136.2 ; 154.2 ; 171.3.

Point de fusion : 226-237°C

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

ii. Préparation du 2-((4-nitrophényl)amino)acétate de méthyle **191**



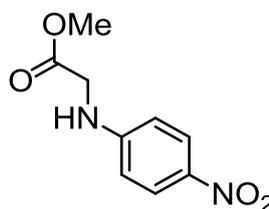
Procédure générale

Dans un ballon bicol, 30mmol (5,88g) de l'acide **188** en solution dans 100mL de MeOH sont traitées par 50mL de HCl 4M dans le dioxane. Le mélange est agité à température ambiante toute la nuit. Une fois le réactif de départ intégralement consommé, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans un peu d'eau. Le précipité jaune est filtré et rincé avec un peu d'eau puis séché pour donner l'ester attendu.

Ce composé est préparé à partir du composé **188**.

Aspect : solide jaune

Rendement : 95%



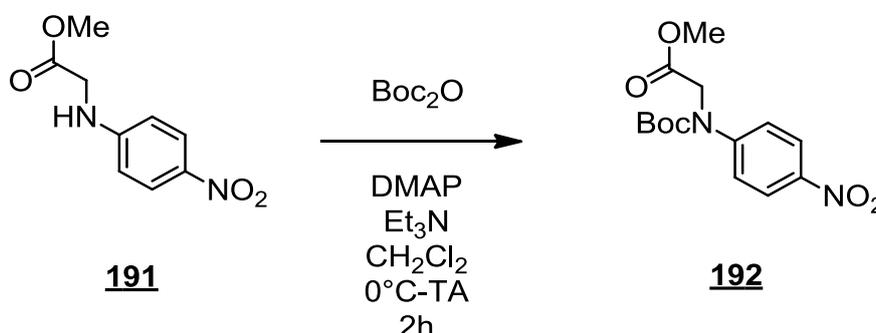
RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.68 (s, 3H OMe) ; 4.11 (d, 2H -CH₂-, J = 6.4Hz) ; 6.68 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 7.51 (t, NH, J = 6.4Hz) ; 8.01 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 43.3 ; 51.9 ; 113.6 ; 127.5 ; 136.2 ; 152.9 ; 169.5.

Point de fusion : 105°C

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

iii. Préparation du 2-((*tert*-butoxycarbonyl)(4-nitrophényl)amino)acétate de méthyle **192**



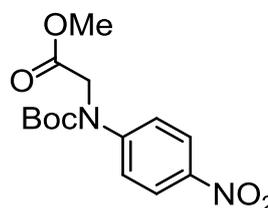
Procédure générale

Dans un ballon bicol de 250mL surmonté d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée, sont introduits 25mmol de l'ester **191** (5,25g), 4mL de triéthylamine et 0,25 équivalents de DMAP (0,87g), en solution dans 75mL de CH₂Cl₂. Le mélange est refroidi à une température avoisinant 0°C puis est traité goutte à goutte par une solution de dicarbonate de di-*tert*-butyle (1,5éq., 37,5mmol, 8,18g dans 10mL de CH₂Cl₂). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec un mélange eau/CH₂Cl₂ (200mL : 75mL). Les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée une fois avec de l'eau et une fois avec NaCl(sat.) puis séchée sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant évaporé, le résidu est recristallisé dans un mélange CH₂Cl₂/cyclohexane.

Ce composé est préparé à partir du composé **191**.

Aspect : solide jaune pâle

Rendement : 99%



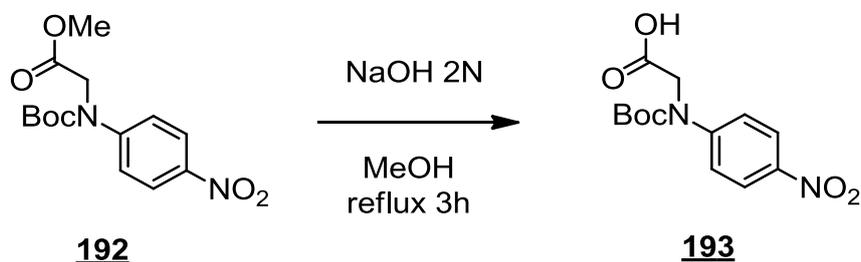
RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.42 (s, *t*Bu) ; 3.71 (s, 3H OMe) ; 4.48 (s, 2H) ; 7.56 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 8.21 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 27.6 ; 51.1 ; 52.0 ; 81.6 ; 123.9 ; 125.5 ; 144.0 ; 148.2 ; 152.7 ; 169.9.

Point de fusion : 117°C

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

iv. Préparation de l'acide 2-((tert-butoxycarbonyl)(4-nitrophényl)amino)acétique 193



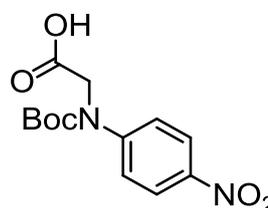
Procédure générale

Dans un ballon monocol de 250mL, sont introduites 17mmol de 192 en solution dans 40mL de MeOH. Le mélange est ensuite traité par 40mL d'une solution aqueuse de NaOH 2N. Le tout est porté à reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 100mL d'eau glacée. La phase aqueuse résultante est acidifiée avec HCl 2N. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans le méthanol.

Ce composé est préparé à partir du composé 192.

Aspect : solide vert

Rendement : 84%

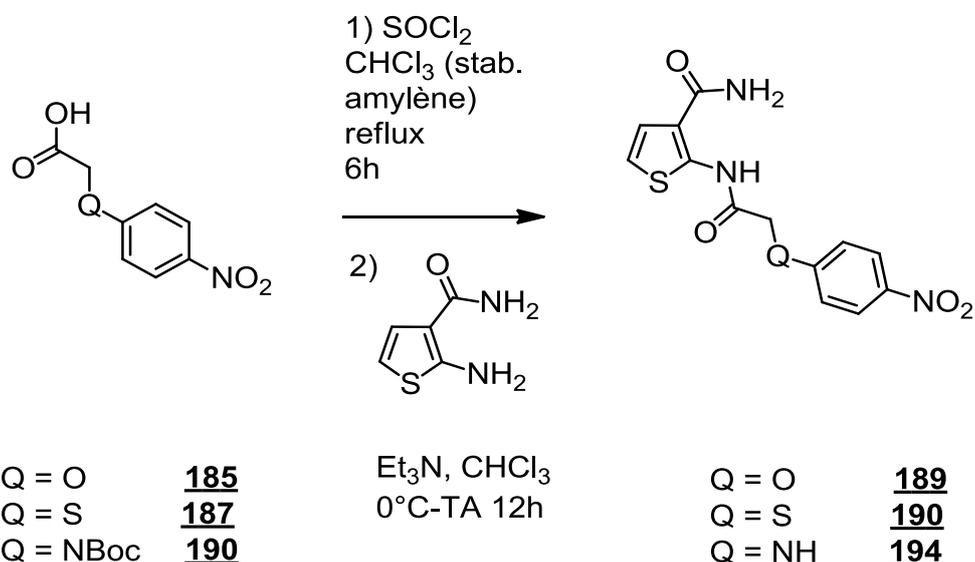


RMN ¹H (250MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 1.43 (s, *t*Bu) ; 4.36 (s, 2H) ; 7.54 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 8.20 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 12.94 (sl, OH).

RMN ¹³C (62.5MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 27.6 ; 51.1 ; 81.4 ; 123.9 ; 125.3 ; 143.8 ; 148.5 ; 152.8 ; 170.7.

Point de fusion : 124-131°C

2. Préparation des 2-acétamidothiophène-3-carboxamides



Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 250mL, 100mmol de l'acide nitrophénylacétique (bien sec) sont placées en suspension dans 50mL de CHCl₃. 73mL (90mmol) de chlorure de thionyle sont additionnés rapidement donnant une coloration rouge à violette au mélange. L'ensemble est porté à léger reflux pendant 6 heures. Le solvant est ensuite intégralement évaporé pour donner à basse température des cristaux sombres. Ce résidu est tout de suite solubilisé dans du THF fraîchement distillé (50mL), puis additionné goutte à goutte à 0°C à un mélange de 90mmol de 2-amino-thiophène-3-carboxamide (12,78g) et 300mmol de triéthylamine (42mL) en solution dans 100mL de THF distillé. Une fois l'addition terminée, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Le précipité formé est directement filtré et abondamment rincé avec du THF. Le produit peut être recristallisé dans du méthanol ou être utilisé sans purification supplémentaire.

Comme pour **151** et **154**, sur le spectre RMN du proton des produits, nous avons observé le dédoublement des protons carboxamides.

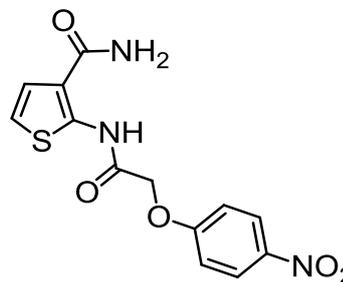
Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

a. 2-(2-(4-Nitrophénoxy)acétamido)thiophène-3-carboxamide 189

Ce composé est synthétisé à partir de 185 et 151.

Aspect : solide brun vert

Rendement : 68%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.06 (s, 2H) ; 7.04 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.27 (d, 2H Ar, J = 9.6Hz) ; 7.45 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.61 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 7.96 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 8.28 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 13.00 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 67.6 ; 116.0 ; 116.5 ; 117.0 ; 123.6 ; 126.5 ; 142.22 ; 145.1 ; 162.6 ; 165.0 ; 167.3.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{Na}]^+$: 344.0312 ; trouvé : 344.0314.

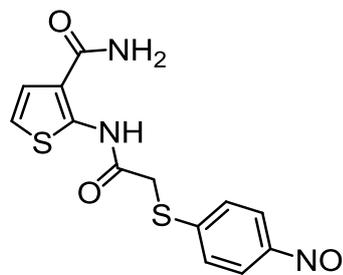
Point de fusion : 243-255°C (déc.)

b. 2-(2-((4-Nitrophényl)thio)acétamido)thiophène-3-carboxamide 190

Ce composé est synthétisé à partir de 187 et 151.

Aspect : solide beige jaune

Rendement : 79%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.35 (s, 2H) ; 6.99 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.39 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.50 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 7.57 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.89 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 8.15 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 12.75 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 34.9 ; 115.9 ; 116.4 ; 123.1 ; 124.0 ; 126.7 ; 145.0 ; 145.1 ; 145.5 ; 164.9 ; 166.6.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 360.0083 ; trouvé : 360.0088.

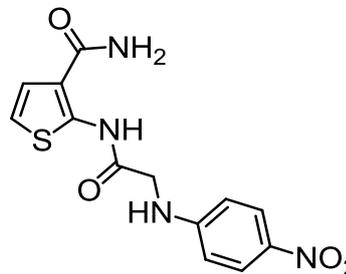
Point de fusion : 237-245°C (déc.)

c. **2-(2-((4-Nitrophényl)amino)acétamido)thiophène-3-carboxamide**
194

Ce composé est synthétisé à partir de **193** et **151**.

Aspect : solide vert foncé

Rendement : 88%



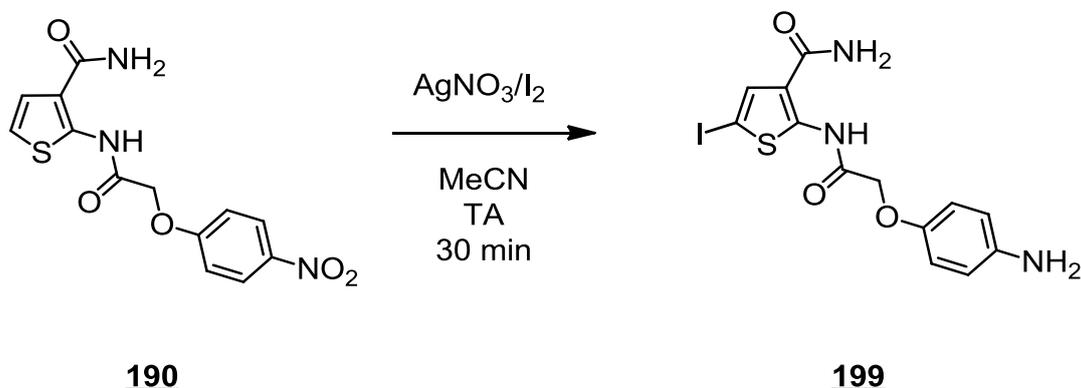
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.96 (d, 2H , J = 6Hz) ; 6.22 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 6.67 (d, 2H Ar, J = 9.6Hz) ; 7.05 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.21 (sl, NH $_2$) ; 7.45 (t, NH, J = 6Hz) ; 8.01 (d, 2H Ar, J = 9.6Hz) ; 12.78 (sl, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 44.0 ; 66.3 ; 105.3 ; 107.1 ; 124.8 ; 125.9 ; 136.3 ; 154.2 ; 161.6 ; 167.5 ; 171.3.

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{Na}]^+$: 343.0471 ; trouvé : 343.0482.

Point de fusion : 172-177°C (déc.)

3. Synthèse du 2-(2-(4-nitrophénoxy)acétamido)thiophène-3-carboxamide **199**



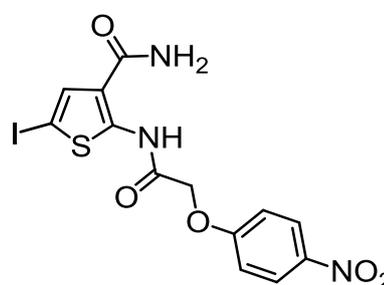
Mode opératoire

La procédure suivie est celle décrite pour la préparation de **154**. Dans un ballon monocol, 0,5mmol de **190** sont solubilisés dans 15mL d'acétonitrile. 0,55mmol de diiode sont additionnés au mélange à température ambiante. Une fois le diiode intégralement solubilisé, 1,2 équivalents de nitrate d'argent sont additionnés. Après 20 minutes d'agitation, le précipité d'iodure d'argent est éliminé par filtration. Le filtrat est ensuite évaporé et le solide résultant est recristallisé dans l'acétonitrile.

Ce composé est synthétisé à partir de **185** et **151**.

Aspect : solide brun

Rendement : 58%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.05 (s, 2H) ; 7.23 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 8.24 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 8.28 (s, H thiophène) ; 7.93 (sl, 1H NH₂ carboxamide) ; 8.26 (d, 2H Ar, J = 9.2Hz) ; 13.01 (s, NH).

RMN ^{13}C (62.5MHz, DMSO- d_6) : δ = 66.8 ; 68.1 ; 115.4 ; 117.7 ; 126.0 ; 132.0 ; 141.7 ; 148.4 ; 162.0 ; 164.9 ; 165.3.

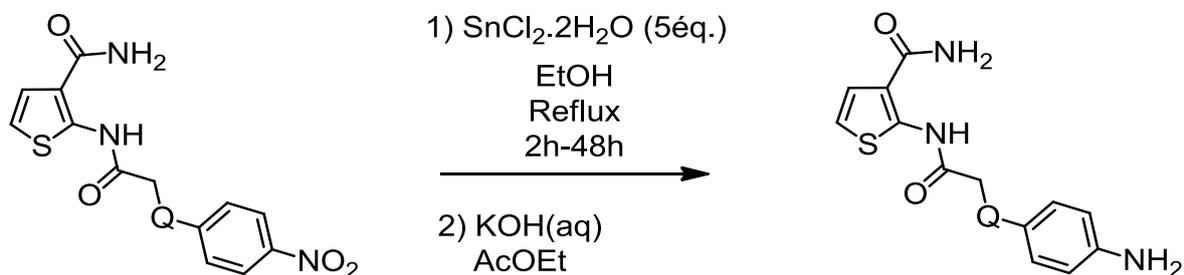
HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{Na}]^+$: 344.0312 ; trouvé : 344.0314.

Point de fusion : 225°C

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

4. Réduction du groupement nitro des 2-acétamidothiophène-3-carboxamide

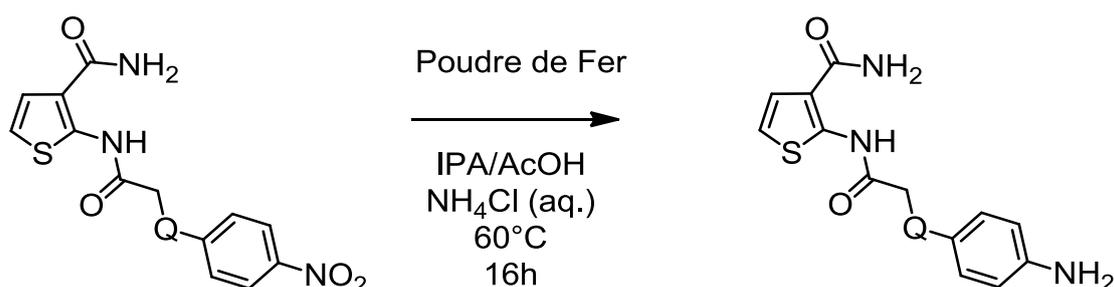
Méthode A



Mode opératoire

5mmol du dérivé nitro sont mises en suspension dans 30mL d'éthanol absolu avec 25mmol de chlorure d'étain dihydrate. Le tout est porté à reflux pendant 2 heures, jusqu'à réaction totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est ensuite filtré à chaud sur célite. L'éthanol est évaporé de moitié de volume, puis le résidu est décomposé sur de l'eau glacée. Le précipité formé est filtré et rincé à l'eau. En cas de difficulté à filtrer, la suspension peut être reprise à chaud dans le DMF. La solution résultante est diluée dans l'acétate d'éthyle et lavée plusieurs fois (au moins 5 fois) à l'eau et une fois avec une solution de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé pour donner l'amine.

Méthode B



Dans un ballon tricol, sont additionnées 2mmol du dérivé nitro, 0,055g de chlorure d'ammonium, 4mL d'isopropanol, 0,8mL d'eau, et 0,70mL d'acide acétique. Le tout est chauffé à 60°C pendant une heure. Le chauffage est ensuite coupé et la limaille de fer (0,670g) est additionnée par portion. Le mélange est de nouveau chauffé à 60°C pendant 30 minutes environ puis est dilué avec 6,5mL d'acétate d'éthyle. La solution est filtrée sur célite (la célite est lavée 2 fois avec 2mL d'acétate d'éthyle chaud). Le filtrat est ensuite lavé à l'eau

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

et la saumure. La phase organique résultante est séchée et le solvant est éliminé pour donner l'amine.

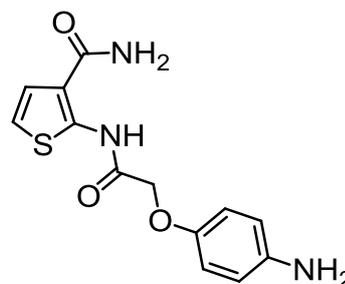
a. 2-(2-(4-Aminophénoxy)acétamido)thiophène-3-carboxamide 195

Ce composé est synthétisé à partir de 189.

Aspect : solide vert

Rendement : 34% (**méthode A**)

51% (**méthode B**)



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.66 (s, 2H) ; 4.76 (sl, NH $_2$) ; 6.53 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 6.80 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.01 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.43 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.53 (sl, 1H NH $_2$ carboxamide) ; 7.91 (sl, 1H NH $_2$ carboxamide) ; 12.88 (s, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 67.7 ; 114.7 ; 115.8 ; 115.9 ; 116.2 ; 123.1 ; 143.5 ; 144.6 ; 148.4 ; 166.2 ; 166.6.

Analyse élémentaire : C $_{13}$ H $_{13}$ N $_3$ O $_3$ S ; M = 291.326 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 53.60 ; H, 4.50 ; N, 14.42 ; S, 11.01

Trouvé : % C, 53.41 ; H, 4.25 ; N, 14.57 ; S, 11.08

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{13}$ H $_{13}$ N $_3$ O $_3$ S + Na] $^+$: 314.0570 ; trouvé : 314.0582.

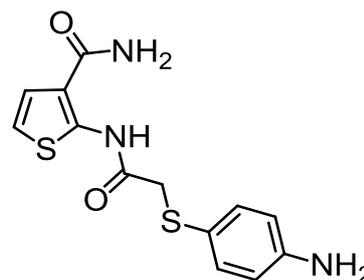
Point de fusion : 185°C (déc.)

b. 2-(2-((4-Aminophényl)thio)acétamido)thiophène-3-carboxamide 196

Ce composé est synthétisé à partir de 190 selon la **méthode A**.

Aspect : solide gris

Rendement : 64%



Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.76 (s, 2H) ; 5.31 (s, NH_2) ; 6.47 (d, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 6.97 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.19 (d, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 7.42 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.53 (sl, 1H NH_2 carboxamide) ; 7.92 (sl, 1H NH_2 carboxamide) ; 12.87 (sl, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 40.3 ; 114.3 ; 115.5 ; 116.1 ; 117.1 ; 123.1 ; 133.8 ; 145.4 ; 149.1 ; 166.3 ; 166.6.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$; $M = 307.391 \text{ g.mol}^{-1}$

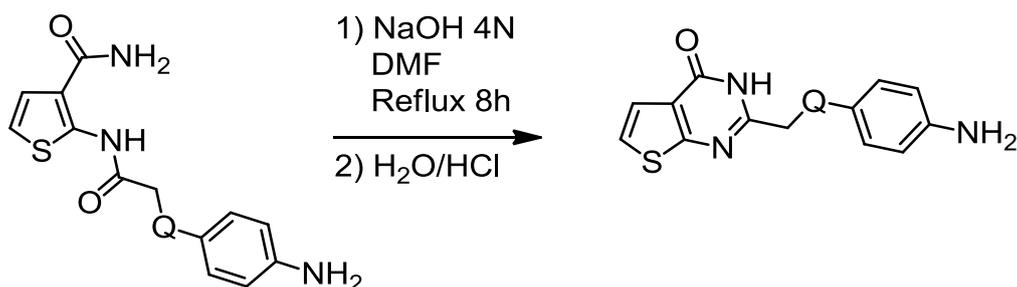
Calculé : % C, 50.79 ; H, 4.26 ; N, 13.67 ; S, 20.86

Trouvé : % C, 50.63 ; H, 4.03 ; N, 13.78 ; S, 20.95

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$: 308.0522 ; trouvé : 308.0537.

Point de fusion : 171°C

5. Synthèse des 2-((4-aminophényl)méthyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones



Mode opératoire

Dans un ballon monocol de 100mL sont mélangées 3mmol du réactif de départ en solution dans 10mL de DMF et 15mL d'une solution aqueuse de soude (4N). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 8h puis est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est décomposé sur 20mL d'eau glacée puis acidifié à $\text{pH} = 6$ avec HCl (1N). Le précipité formé est filtré et rincé abondamment à l'eau.

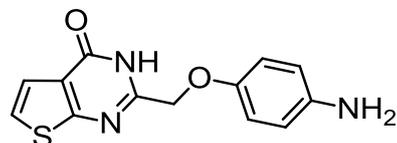
Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

a. 2-((4-Aminophénoxy)méthyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one 197

Ce composé est synthétisé à partir de 195.

Aspect : solide brun

Rendement : 56%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.82 (s, 2H) ; 5.35 (s, NH₂) ; 6.46 (d, 2H Ar, J = 8.4Hz) ; 7.02 (d, 2H Ar, 8.4Hz) ; 7.34 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.51 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 12.41 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 39.4 ; 114.1 ; 116.6 ; 121.4 ; 122.5 ; 123.3 ; 135.0 ; 149.3 ; 155.2 ; 158.1 ; 164.3.

Analyse élémentaire : C₁₃H₁₁N₃O₂S ; M = 273.310 g.mol⁻¹

Calculé : % C, 57.13 ; H, 4.06 ; N, 15.37 ; S, 11.73

Trouvé : % C, 56.39 ; H, 4.15 ; N, 15.14 ; S, 10.87

HRMS (ESI) : *m/z* calculé pour [C₁₃H₁₁N₃O₂S + H]⁺ : 274.0645 ; trouvé : 274.0656.

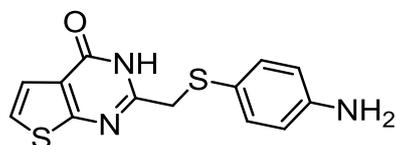
Point de fusion : 215°C

b. 2-(((4-Aminophényl)thio)méthyl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one 198

Ce composé est synthétisé à partir de 196.

Aspect : solide brun-vert

Rendement : 84%



RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 3.82 (s, 2H) ; 5.35 (s, NH₂) ; 6.46 (d, 2H Ar, J = 8,4Hz) ; 7.02 (d, 2H Ar, 8.4Hz) ; 7.34 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 7.51 (d, 1H thiophène, J = 5.6Hz) ; 12.41 (sl, NH thiénopyrimidinone).

RMN ¹³C (100MHz, DMSO-*d*₆) : δ = 39.4 ; 114.1 ; 116.6 ; 121.4 ; 122.5 ; 123.3 ; 135.0 ; 149.3 ; 155.2 ; 158.1 ; 164.3.

Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

Analyse élémentaire : $C_{13}H_{11}N_3OS_2$; $M = 289.376 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

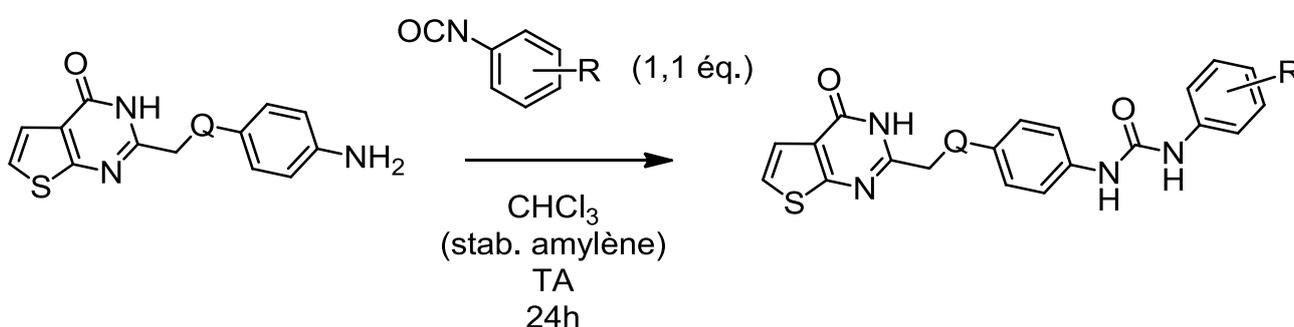
Calculé : % C, 53.96 ; H, 3.83 ; N, 14.52 ; S, 22.16

Trouvé : % C, 53.58 ; H, 3.88 ; N, 14.37 ; S, 21.97

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[C_{13}H_{11}N_3OS_2 + H]^+$: 290.0416 ; trouvé : 290.0448.

Point de fusion : 183°C

6. Synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones en série urée



Mode opératoire

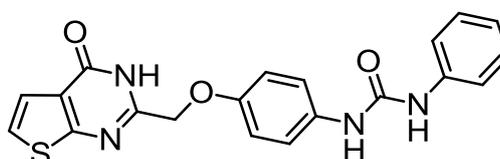
0,5mmol de thiéno[2,3-*d*]pyrimidinone de départ sont mises en suspension dans 2mL de CHCl₃ (stabilisé à l'amylène). Le phénylisocyanate (0,6mmol) est dilué dans 1mL de CHCl₃ puis est additionné doucement à température ambiante au milieu réactionnel. L'ensemble est mélangé pendant 24 à 48h à température ambiante. Le chloroforme est ensuite évaporé et le résidu est repris dans l'éther diéthylique. Le solide obtenu est filtré et rincé à l'éther. Le produit est ensuite recristallisé dans un mélange EtOH/isopropanol.

a. 1-(4-((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)-3-phénylurée **68**

Ce composé est préparé à partir de **197** et de phénylisocyanate.

Aspect : solide beige

Rendement : 62%



Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.99 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 6.93-7.02 (m, 3H Ar) ; 7.27 (t, 2H Ar ; J = 8.4Hz) ; 7.36-7.45 (m, 5H Ar) ; 7.60 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 8.52 (s, NH urée) ; 8.61 (s, NH urée) ; 12.71 (s, NH pyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 67.4 ; 115.1 ; 118.1 ; 119.8 ; 121.5 ; 121.6 ; 123.5 ; 124.1 ; 128.7 ; 133.6 ; 139.8 ; 152.7 ; 152.8 ; 153.2 ; 157.9 ; 163.8.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$; $M = 392.431 \text{ g.mol}^{-1}$

Calculé : % C, 58.76 ; H, 4.39 ; N, 13.70 ; S, 7.84 (+3% H_2O)

Trouvé : % C, 58.94 ; H, 3.54 ; N, 13.29 ; S, 7.01

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{Na}]^+$: 415.0841 ; trouvé : 415.0834.

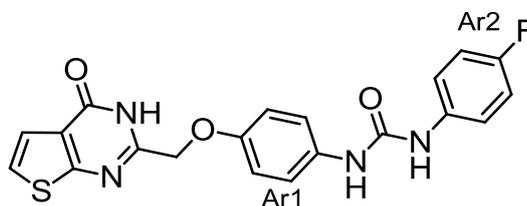
Point de fusion : 220-225°C (déc.)

b. 1-(4-Fluorophényl)-3-(4-((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)urée **66**

Ce composé est préparé à partir de **197** et de 4-fluorophénylisocyanate.

Aspect : solide beige

Rendement : 84%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.99 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 6.98 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.11 (d, 2H Ar1, J = 8.8Hz) ; 7.36 (m, 2H Ar2) ; 7.40 (d, 1H, J = 6Hz) ; 7.43-7.46 (m, 2H Ar2) ; 8.48 (s, NH urée) ; 8.61 (s, NH urée) ; 12.67 (s, NH pyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 67.4 ; 115.1 ; 115.3 ; 119.7 ; 119.8 ; 119.9 ; 121.5 ; 123.5 ; 124.1 ; 133.5 ; 136.1 ; 152.7 ; 152.8 ; 153.2 ; 158.0 ; 163.8.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$; $M = 410.422 \text{ g.mol}^{-1}$

Calculé : % C, 56.77 ; H, 3.90 ; N, 13.23 ; S, 8.00 (+3% H_2O)

Trouvé : % C, 56.95 ; H, 3.63 ; N, 13.26 ; S, 7.00

HRMS (ESI) : m/z calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S} + \text{Na}]^+$: 433.0741 ; trouvé : 433.0737.

Point de fusion : 303-319°C (déc.)

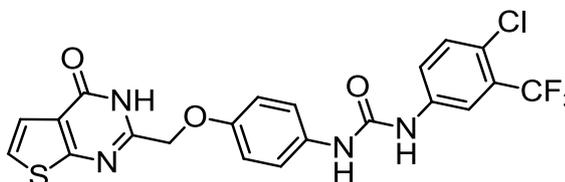
Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

c. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthoxy)phényl)urée **75**

Ce composé est préparé à partir de **197** et du 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phénylisocyanate.

Aspect : solide beige

Rendement : 83%



RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 5.00 (s, 2H, -CH $_2$ -) ; 7.00 (d, 2H Ar, J = 8.8Hz) ; 7.41-7.38 (m, 3H Ar) ; 7.64-7.58 (m, 3H Ar) ; 8.09 (fd, 1H Ar, J = 2.4Hz) ; 8.65 (s, NH urée) ; 9.07 (s, NH urée) ; 12.57 (sl, NH pyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 67.4 ; 115.1 ; 116.6 ; 116.7 ; 120.4 ; 121.4 ; 121.5 ; 122.0 ; 122.9 ; 123.5 ; 124.1 ; 124.2 ; 131.9 ; 133.0 ; 139.5 ; 152.5 ; 153.2 ; 157.9 ; 163.8.

Analyse élémentaire : C $_{21}$ H $_{14}$ ClF $_3$ N $_4$ O $_3$ S ; M = 494.874 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 50.97 ; H, 2.85 ; N, 11.32 ; S, 6.48

Trouvé : % C, 51.08 ; H, 2.77 ; N, 11.56 ; S, 6.41

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{21}$ H $_{14}$ ClF $_3$ N $_4$ O $_3$ S + Na] $^+$: 517.0319 ; trouvé : 517.0323.

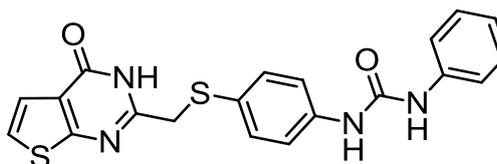
Point de fusion : 320-325°C (déc.)

d. 1-(4-(((4-Oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)thio)phényl)-3-phénylurée **82**

Ce composé est préparé à partir de **198** et de phénylisocyanate.

Aspect : solide beige

Rendement : 62%



Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.02 (s, 2H, -CH $_2$ -) ; 6.97 (t, 1H Ar, J = 7.2Hz) ; 7.26-7.35 (m, 4H Ar) ; 7.36 (d, 1H, J = 6.4Hz) ; 7.37-7.46 (m, 4H Ar), 7.53 (d, 1H, J = 6Hz) ; 8.72 (s, NH urée) ; 8.79 (s, NH urée) ; 12.43 (sl, NH pyrimidinone).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) : δ = 66.3 ; 118.2 ; 118.6 ; 121.4 ; 121.9 ; 122.7 ; 123.5 ; 125.5 ; 128.7 ; 132.4 ; 139.4 ; 139.5 ; 152.3 ; 154.8 ; 158.1 ; 164.2.

Analyse élémentaire : C $_{20}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$; M = 408.497 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 58.80 ; H, 3.95 ; N, 13.72 ; S, 15.70

Trouvé : % C, 58.14 ; H, 4.08 ; N, 12.91 ; S, 14.27

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{20}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$ + Na] $^+$: 431.0607 ; trouvé : 431.0598.

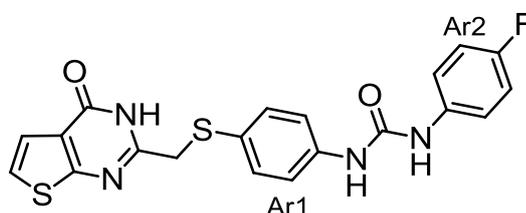
Point de fusion : 239-244°C (déc.)

e. 1-(4-Fluorophényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)thio)phényl)urée **64**

Ce composé est préparé à partir de **198** et de 4-fluorophénylisocyanate.

Aspect : solide beige

Rendement : 81%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.01 (s, 2H, -CH $_2$ -) ; 7.10 (m, 2H Ar2) ; 7.29-7.46 (m, 4H Ar1 + 2H Ar2 + 1H thiophène) ; 7.51 (d, 1H thiophène, J = 5.75Hz) ; 8.71 (s, NH urée) ; 8.75 (s, NH urée) ; 12.51 (sl, NH pyrimidinone). La multiplicité des protons Ar2 observée s'explique par les couplages avec le fluor.

RMN ^{13}C (60MHz, DMSO- d_6) : δ = 115.01 ; 115.4 ; 118.6 ; 119.9 ; 120.0 ; 121.4 ; 122.7 ; 123.5 ; 125.5 ; 132.3 ; 135.8 ; 139.4 ; 152.4 ; 154.8 ; 158.1 ; 164.1.

Analyse élémentaire : C $_{20}$ H $_{15}$ FN $_4$ O $_2$ S $_2$; M = 426.487 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 56.32 ; H, 3.55 ; N, 13.14 ; S, 15.04

Trouvé : % C, 55.76 ; H, 3.66 ; N, 12.58 ; S, 14.09 (+1,5% H $_2$ O)

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{20}$ H $_{13}$ FN $_4$ O $_2$ S $_2$ + Na] $^+$: 447.0367 ; trouvé : 447.0337.

Point de fusion : 256-263°C (déc.)

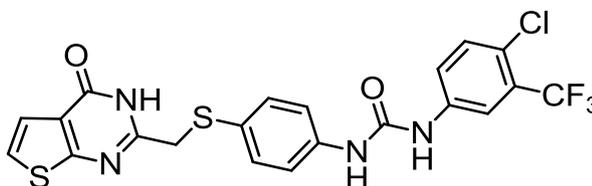
Partie expérimentale : Synthèse séquentielle des dérivés urées

f. 1-(4-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl)-3-(4-(((4-oxo-3,4-dihydrothiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)méthyl)thio)phényl)urée **71**

Ce composé est préparé à partir de **198** et du 4-chloro-3-(trifluorométhyl)phénylisocyanate.

Aspect : solide beige

Rendement : 63%



RMN ^1H (250MHz, DMSO- d_6) : δ = 4.02 (s, 2H, -CH $_2$ -) ; 7.31 (d, 1H thiophène, J = 6Hz) ; 7.34-7.43 (m, 3H Ar + 1H thiophène) ; 7.51 (d, 1H, J = 9Hz) ; 7.60 (s, 2H Ar) ; 8.08 (s, 1H Ar) ; 8.93 (s, NH urée) ; 9.17 (s, NH urée) ; 12.52 (sl, NH pyrimidinone).

RMN ^{13}C (60MHz, DMSO- d_6) : δ = 37.4 ; 116.8 ; 119.0 ; 120.6 ; 121.4 ; 122.3 ; 122.7 ; 123.1 ; 123.5 ; 126.2 ; 126.4 ; 131.9 ; 132.1 ; 138.8 ; 139.2 ; 152.2 ; 154.8 ; 158.1 ; 164.1.

Analyse élémentaire : C $_{21}$ H $_{14}$ ClF $_3$ N $_4$ O $_2$ S $_2$; M= 510.940 g.mol $^{-1}$

Calculé : % C, 49.36 ; H, 2.76 ; N, 10.97 ; S, 12.55

Trouvé : % C, 49.19 ; H, 2.85 ; N, 10.77 ; S, 11.89

HRMS (ESI) : m/z calculé pour [C $_{21}$ H $_{14}$ ClF $_3$ N $_4$ O $_2$ S $_2$ + H] $^+$: 533.0091 ; trouvé : 533.3632.

Point de fusion : 211-226°C (déc.)

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

1. a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synlett* **2003**, (06), 0855-0857 ; b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synthesis* **2004**, (3), 451-455 ; c) Begouin, A.; Hesse, S.; Queiroz, M.-J. R. P.; Kirsch, G., *Synthesis* **2006**, (16), 2794-2798 ; d) Thomae, D.; Rodriguez Dominguez, J. C.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2008**, 64 (14), 3232-3235 ; e) Thomae, D.; Perspicace, E.; Xu, Z. J.; Henryon, D.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2009**, 65 (15), 2982-2988 ; f) Thomae, D.; Perspicace, E.; Henryon, D.; Xu, Z. J.; Schneider, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2009**, 65 (50), 10453-10458 ; g) Revelant, G.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Synthesis* **2010**, (19), 3319-3324 ; h) Revelant, G.; Dunand, S.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Synthesis* **2011**, (18), 2935-2940.
2. Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synthesis* **2003**, (05), 0735-0741.
3. a) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Tetrahedron* **2003**, 59 (9), 1557-1564 ; b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Synlett* **2001**, (11), 1731-1734 ; c) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G., *Tetrahedron Letters* **2002**, 43 (2), 257-259.
4. a) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P.; Kaminski, T., *Synthesis* **2007**, (14), 2153-2156 ; b) Aadil, M.; Kirsch, G., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1993**, 82 (1-4), 91-97.
5. Hesse, S.; Perspicace, E.; Kirsch, G., *Tetrahedron Letters* **2007**, 48 (30), 5261-5264.
6. Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Yemloul, M.; Lecomte, C., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 46 (3), 459-464.
7. Abdillahi, I.; Kirsch, G., *Synthesis* **2010**, (8), 1428-1430.
8. a) Revelant, G.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Tetrahedron* **2011**, 67 (48), 9352-9357 ; b) Lefranc, F.; Xu, Z.; Burth, P.; Mathieu, V.; Revelant, G.; Velho de Castro Faria, M.; Noyon, C.; Garcia, D. G.; Dufour, D.; Bruyère, C.; Gonçalves-de-Albuquerque, C. F.; Van Antwerpen, P.; Rogister, B.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Kiss, R., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 63 (0), 213-223.
9. Bory, L., *Thérapie*. **1958**, 13(3), 517-526.
10. Patani, G. A.; LaVoie, E. J., *Chemical Reviews*, **1996**, 96 (8), 3147-3176.
11. Brault, L.; Migianu, E.; Néguesque, A.; Battaglia, E.; Bagrel, D.; Kirsch, G., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 40 (8), 757-763.
12. a) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P., *Synthesis* **2007**, (07), 1027-1032 ; b) Thomae, D.; Kirsch, G.; Seck, P., *Synthesis* **2008**, (10), 1600-1606 ; c) Seck, P.; Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G., *Arkivoc* **2012**, 431-441.

Bibliographie

13. Munchhof, M. J.; Beebe, J. S.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Higdon, R. C.; Hillerman, S. M.; Soderstrom, C. I.; Knauth, E. A.; Marx, M. A.; Rossi, A. M. K.; Sobolov, S. B.; Sun, J. M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (1), 21-24.
14. Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S., *Nature Reviews Cancer* **2009**, *9* (1), 28-39.
15. Zhang, J.; Shan, Y.; Pan, X.; He, L., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2011**, *11* (11), 920-946.
16. Folkman, J., *The New England Journal of Medicine* **1971**, *285* (21), 1182-1186.
17. Folkman, J., *Annals of Surgery* **1972**, *175* (3), 409-416.
18. Perspicace, E.; Jouan-Hureau, V.; Ragno, R.; Ballante, F.; Sartini, S.; La Motta, C.; Da Settimo, F.; Chen, B. B.; Kirsch, G.; Schneider, S.; Faivre, B.; Hesse, S., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *63*, 765-781.

Chapitre I

19. O'Reilly, M. S.; Boehm, T.; Shing, Y.; Fukai, N.; Vasios, G.; Lane, W. S.; Flynn, E.; Birkhead, J. R.; Olsen, B. R.; Folkman, J., *Cell* **1997**, *88* (2), 277-285.
20. O'Reilly, M. S.; Holmgren, L.; Shing, Y.; Chen, C.; Rosenthal, R. A.; Moses, M.; Lane, W. S.; Cao, Y.; Sage, E. H.; Folkman, J., *Cell* **1994**, *79* (2), 315-328.
21. Leung, D. W.; Cachianes, G.; Kuang, W. J.; Goeddel, D. V.; Ferrara, N., *Science* **1989**, *246* (4935), 1306-1309.
22. Senger, D. R.; Galli, S. J.; Dvorak, A. M.; Perruzzi, C. A.; Harvey, V. S.; Dvorak, H. F., *Science* **1983**, *219* (4587), 983-985.
23. Carmeliet, P., *Nature* **2005**, *438* (7070), 932-936.
24. Demir, R.; Yaba, A.; Huppertz, B., *Acta Histochemica* **2010**, *112* (3), 203-214.
25. Klagsbrun, M., *Annual Review of Physiology* **1991**, *53*, 217-239.
26. Perspicace, E. Etude, synthèse et évaluation de composés en série hétérocyclique à activité inhibitrice potentielle du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR-2). Thèse de Doctorat de l'Université de Metz (Octobre **2010**).
27. Risau, W.; Flamme, I., Vasculogenesis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **1995**, *11*, 73-91.
28. a) Kubis, N.; Levy, B. I., *Interventional Neuroradiology* **2003**, *9* (3), 227-237 ; b) Kubis, N.; Levy, B. I., *Interventional Neuroradiology* **2003**, *9* (3), 239-248.

Bibliographie

29. Hughes, S.; Yang, H. J.; Chan-Ling, T., *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **2000**, *41* (5), 1217-1228 ; Papetti, M.; Herman, I. M., *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **2002**, *282* (5), C947-C970.
30. Maisonpierre, P. C.; Suri, C.; Jones, P. F.; Bartunkova, S.; Wiegand, S.; Radziejewski, C.; Compton, D.; McClain, J.; Aldrich, T. H.; Papadopoulos, N.; Daly, T. J.; Davis, S.; Sato, T. N.; Yancopoulos, G. D., *Science* **1997**, *277* (5322), 55-60.
31. Chantrain, C. F.; Henriot, P.; Jodele, S.; Emonard, H.; Feron, O.; Courtoy, P. J.; DeClerck, Y. A.; Marbaix, E., *European Journal of Cancer* **2006**, *42* (3), 310-318.
32. Hato, T.; Tabata, M.; Oike, Y., *Trends in Cardiovascular Medicine* **2008**, *18* (1), 6-14.
33. Hirschi, K. K.; Rohovsky, S. A.; D'Amore, P. A., *Journal of Cell Biology* **1998**, *141* (3), 805-814.
34. Arras, M.; Ito, W. D.; Scholz, D.; Winkler, B.; Schaper, J.; Schaper, W., *Journal of Clinical Investigation* **1998**, *101* (1), 40-50.
35. J. Robert. "L'angiogenèse." **2009**. Edition conjointe : AMGEN Oncologie et John Libbey Eurotext.
36. Dvorak, H. F.; Brown, L. F.; Detmar, M.; Dvorak, A. M., *American Journal of Pathology* **1995**, *146* (5), 1029-1039 ; Robinson, C. J.; Stringer, S. E., *Journal of Cell Science* **2001**, *114* (5), 853-865.
37. Ferrara, N.; Gerber, H. P.; LeCouter, J., *Nature Medicine* **2003**, *9* (6), 669-676.
38. Hattori, K.; Heissig, B.; Dias, S.; Hicklin, D. J.; Wu, Y.; Witte, L.; Zhu, Z.; Lyden, D.; Hendrikx, P. J.; Visser, J. W. M.; Crystal, R. G.; Moore, M. A. S.; Rafii, S., *Blood* **2001**, *98* (11), 710A-711A.
39. a) Flamme, I.; Breier, G.; Risau, W., *Developmental Biology* **1995**, *169* (2), 699-712 ; b) Strawn, L. M.; McMahon, G.; App, H.; Schreck, R.; Kuchler, W. R.; Longhi, M. P.; Hui, T. H.; Tang, C.; Levitzki, A.; Gazit, A.; Chen, I.; Keri, G.; Orfi, L.; Risau, W.; Flamme, I.; Ullrich, A.; Hirth, K. P.; Shawver, L. K., *Cancer Research* **1996**, *56* (15), 3540-3545 ; c) Kappel, A.; Ronicke, V.; Damert, A.; Flamme, I.; Risau, W.; Breier, G., *Blood* **1999**, *93* (12), 4284-4292.
40. Pajusola, K.; Aprelikova, O.; Korhonen, J.; Kaipainen, A.; Pertovaara, L.; Alitalo, R.; Alitalo, K., *Cancer Research* **1992**, *52* (20), 5738-5743.
41. a) Soker, S.; Takashima, S.; Miao, H. Q.; Neufeld, G.; Klagsbrun, M., *Cell* **1998**, *92* (6), 735-745; b) Soker, S.; Fidler, H.; Neufeld, G.; Klagsbrun, M., *Journal of Biological Chemistry* **1996**, *271* (10), 5761-5767.

Bibliographie

42. Waltenberger, J.; Claesson-Welsh, L.; Siegbahn, A.; Shibuya, M.; Heldin, C. H., *Journal of Biological Chemistry* **1994**, 269 (43), 26988-26995.
43. Rahimi, N., *Experimental Eye Research* **2006**, 83 (5), 1005-1016.
44. Makinen, T.; Jussila, L.; Veikkola, T.; Karpanen, T.; Kettunen, M. I.; Pulkkanen, K. J.; Kauppinen, R.; Jackson, D. G.; Kubo, H.; Nishikawa, S.; Yla-Herttuala, S.; Alitalo, K., *Nature Medicine* **2001**, 7 (2), 199-205.
45. Kaipainen, A.; Korhonen, J.; Mustonen, T.; van Hinsbergh, V. W.; Fang, G. H.; Dumont, D.; Breitman, M.; Alitalo, K., *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1995**, 92 (8), 3566-3570.
46. a) Alitalo, K.; Carmeliet, P., *Cancer Cell* **2002**, 1 (3), 219-227 ; b) Tammela, T.; Enholm, B.; Alitalo, K.; Paavonen, K., *Cardiovascular Research* **2005**, 65 (3), 550-563 ; c) Carmeliet, P., *Nature Medicine* **2000**, 6 (4), 389-395.
47. Carmeliet, P.; Jain, R. K., *Nature* **2000**, 407 (6801), 249-257.
48. Faivre, B. L'angiogenèse tumorale. Thérapie anti-angiogénique et risque thrombotique, problème d'actualité. Thèse de Doctorat de l'Université Henri Poincaré Nancy 1, **2008**.
49. Bergers, G.; Benjamin, L. E., *Nature Reviews Cancer* **2003**, 3 (6), 401-410.
50. Liu, Y.; Cox, S. R.; Morita, T.; Kourembanas, S., *Circulation Research* **1995**, 77 (3), 638-643.
51. Tredan, O.; Grantab, R.; Dumontet, C., *L'hypoxie tumorale peut-elle devenir un avantage pour la chimiothérapie ?* John Libbey Eurotext : Montrouge, FRANCE, **2008**, Vol. 95, p 7.
52. Balligand, J. L. F. O. D. C., *Physiological Reviews* **2009**, 89 (2), 481-534.
53. Carmeliet, P., *Nature Reviews Genetics* **2003**, 4 (9), 710-720.
54. Gerhardt, H., *Organogenesis* **2008**, 4 (4), 241-246.
55. Carmeliet, P., *Oncology* **2005**, 69 Suppl 3, 4-10.
56. Ferrara, N.; Davis-Smyth, T., *Endocrine Reviews* **1997**, 18 (1), 4-25.
57. Stuttfeld, E. a. B.-H. K., *IUBMB Life* **2009**, 61 (9), 915-922.
58. Koch, S.; Claesson-Welsh, L., *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **2012**, 2 (7), 006-502.
59. Rini, B. I.; Small, E. J., *Journal of Clinical Oncology* **2005**, 23 (5), 1028-1043.

Bibliographie

60. Dayanir, V.; Meyer, R. D.; Lashkari, K.; Rahimi, N., *Journal of Biological Chemistry* **2001**, 276 (21), 17686-17692.
61. Meyer, R. D.; Latz, C.; Rahimi, N., *Journal of Biological Chemistry* **2003**, 278 (18), 16347-16355.
62. Singh, A. J.; Meyer, R. D.; Band, H.; Rahimi, N., *Molecular Biology of the Cell* **2005**, 16 (4), 2106-2118.
63. Terman, B. I.; Carrion, M. E.; Kovacs, E.; Rasmussen, B. A.; Eddy, R. L.; Shows, T. B., *Oncogene* **1991**, 6 (9), 1677-1683.
64. Holmes, K.; Roberts, O. L.; Thomas, A. M.; Cross, M. J., *Cell Signal* **2007**, 19 (10), 2003-2012.
65. Roskoski, R., *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2008**, 375 (3), 287-291.
66. Garofalo, A. Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à visée anticancéreuse potentielle. . Thèse de Doctorat Université de Lille 2, Lille, **2009**.
67. Ruch, C.; Skiniotis, G.; Steinmetz, M. O.; Walz, T.; Ballmer-Hofer, K., *Nature Structural & Molecular Biology* **2007**, 14 (3), 249-250.
68. Shinkai, A.; Ito, M.; Anazawa, H.; Yamaguchi, S.; Shitara, K.; Shibuya, M., *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273 (47), 31283-31288.
69. Solowiej, J.; Bergqvist, S.; McTigue, M. A.; Marrone, T.; Quenzer, T.; Cobbs, M.; Ryan, K.; Kania, R. S.; Diehl, W.; Murray, B. W., *Biochemistry* **2009**, 48 (29), 7019-7031.
70. McTigue, M. A.; Wickersham, J. A.; Pinko, C.; Showalter, R. E.; Parast, C. V.; Tempczyk-Russell, A.; Gehring, M. R.; Mroczkowski, B.; Kan, C. C.; Villafranca, J. E.; Appelt, K., *Structure* **1999**, 7 (3), 319-330.
71. Takahashi, T.; Yamaguchi, S.; Chida, K.; Shibuya, M., *The EMBO Journal* **2001**, 20 (11), 2768-2778.
72. Meyer, R. D.; Singh, A.; Majnoun, F.; Latz, C.; Lashkari, K.; Rahimi, N., *Oncogene* **2004**, 23 (32), 5523-5531.

Chapitre II

73. Gisselbrecht, S.; Kahn, A. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie.
74. Ma, J.; Waxman, D. J., *Molecular Cancer Therapeutics* **2008**, 7 (12), 3670-3684.

Bibliographie

75. Watson, S.; Rouge, T. D., *Oncologie* **2012**, 14 (4), 216-225.
76. Lièvre, A.; Landi, B.; Mitry, E.; Taïeb, J., *Gastroentérologie Clinique et Biologique* **2008**, 32 (5, Part 1), 504-520.
77. a) Crooke, S. T., *Biochimica et Biophysica Acta* **1999**, 1489 (1), 31-44 ; b) Levine, A. M.; Tulpule, A.; Quinn, D. I.; Gorospe, G.; Smith, D. L.; Hornor, L.; Boswell, W. D.; Espina, B. M.; Groshen, S. G.; Masood, R.; Gill, P. S., *Journal of Clinical Oncology* **2006**, 24 (11), 1712-1719.
78. Sullivan, L. A.; Brekken, R. A., *Mabs* **2010**, 2 (2), 165-175.
79. Bellet, D.; Dangles-Marie, V. Anticorps humanisés en thérapeutique. Direction générale des relations culturelles scientifiques et techniques. Médecine sciences M/S. <http://EY9TU4HR4B.search.serialssolutions.com/?V=1.0&L=EY9TU4HR4B&S=JCs&C=M SM23SC&T=marc>; <http://www.erudit.org/revue/ms/2005/v21/n12/012012ar.pdf>.
80. Ferrara, N.; Hillan, K. J.; Gerber, H. P.; Novotny, W., *Nature Reviews Drug Discovery* **2004**, 3 (5), 391-400; S.S.Parikh, S.S.; Mehta, H.H.; Desai, B.I.; *International Journal of Pharmacy and Biomedical Sciences* **2012**, 3(4), 155-163.
81. Lien, S.; Lowman, H. B., *Handbook of Experimental Pharmacology* **2008**, (181), 131-150.
82. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394107.htm> (21 avril 2014)
83. a) Stewart, M. W., *Inflammatory Allergy Drug Targets* **2011**, 10 (6), 497-508 ; b) Stewart, M. W., *British Journal of Ophthalmology* **2012**, 1-2.
84. a) Konner, J.; Dupont, J., *Clinical Colorectal Cancer* **2004**, 4 Suppl 2, S81-85 ; b) Holash, J.; Davis, S.; Papadopoulos, N.; Croll, S. D.; Ho, L.; Russell, M.; Boland, P.; Leidich, R.; Hylton, D.; Burova, E.; Ioffe, E.; Huang, T.; Radziejewski, C.; Bailey, K.; Fandl, J. P.; Daly, T.; Wiegand, S. J.; Yancopoulos, G. D.; Rudge, J. S., *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2002**, 99 (17), 11393-11398 ; c) Dowlati, A., *Journal of Clinical Oncology* **2010**, 28 (2), 185-187.
85. Release, ZALTRAP® (Aflibercept) Approved in the EU for Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer http://en.sanofi.com/Images/31840_20130205_ZALTRAP_en.pdf.
86. a) Ivy, S. P.; Wick, J. Y.; Kaufman, B. M., *Nature Reviews Clinical Oncology* **2009**, 6 (10), 569-579 ; b) Morabito, A.; De Maio, E.; Di Maio, M.; Normanno, N.; Perrone, F., *Oncologist* **2006**, 11 (7), 753-764 ; c) Gotink, K. J.; Verheul, H. M., *Angiogenesis* **2010**, 13 (1), 1-14.

Bibliographie

87. LaMontagne, K. R.; Butler, J.; Borowski, V. B.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Blevitt, J. M.; Huang, S.; Li, R.; Connolly, P. J.; Greenberger, L. M., *Angiogenesis* **2009**, *12* (3), 287-296.

88. Gan, H. K.; Seruga, B.; Knox, J. J., *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2009**, *18* (6), 821-834 ;

Release, **FDA approves Sutent for rare type of pancreatic cancer.**

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm256237.htm>.

89. a) Wilhelm, S. M.; Adnane, L.; Newell, P.; Villanueva, A.; Llovet, J. M.; Lynch, M., *Molecular Cancer Therapeutics* **2008**, *7* (10), 3129-3140 ; b) Mao, W. F.; Shao, M. H.; Gao, P. T.; Ma, J.; Li, H. J.; Li, G. L.; Han, B. H.; Yuan, C. G., *Acta Pharmacologica Sinica* **2012**, *33* (10), 1311-1318 ;

Approval, F. FDA Approves Nexavar for Patients with Inoperable Liver Cancer.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109030.htm>.

90. a) Hamberg, P.; Verweij, J.; Sleijfer, S., *Oncologist* **2010**, *15* (6), 539-547 ; b) Sleijfer, S.; Ray-Coquard, I.; Papai, Z.; Le Cesne, A.; Scurr, M.; Schöffski, P.; Collin, F.; Pandite, L.; Marreud, S.; De Brauwier, A.; van Glabbeke, M.; Verweij, J.; Blay, J.-Y., *Journal of Clinical Oncology* **2009**, *27* (19), 3126-3132.

91. Huang, L.; Huang, Z.; Bai, Z.; Xie, R.; Sun, L.; Lin, K., *Future Medicinal Chemistry* **2012**, *4* (14), 1839-1852.

92. Xu, D.; Wang, T. L.; Sun, L. P.; You, Q. D., *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2011**, *11* (1), 18-31.

93. Klüter, S.; Simard, J. R.; Rode, H. B.; Grütter, C.; Pawar, V.; Raaijmakers, H. C.; Barf, T. A.; Rabiller, M.; van Otterlo, W. A.; Rauh, D., *Chembiochem* **2010**, *11* (18), 2557-2566.

94. Wissner, A.; Fraser, H. L.; Ingalls, C. L.; Dushin, R. G.; Floyd, M. B.; Cheung, K.; Nittoli, T.; Ravi, M. R.; Tan, X.; Loganzo, F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15* (11), 3635-3648.

95. Carmi, C.; Mor, M.; Petronini, P. G.; Alfieri, R. R., *Biochemical Pharmacology* **2012**, *84* (11), 1388-1399.

96. Gangjee, A.; Zaware, N.; Raghavan, S.; Disch, B. C.; Thorpe, J. E.; Bastian, A.; Ihnat, M. A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21* (7), 1857-1864.

97. a) Gangjee, A.; Kurup, S.; Ihnat, M. A.; Thorpe, J. E.; Shenoy, S. S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (10), 3575-3587 ; b) Gangjee, A.; Zhao, Y.; Raghavan, S.; Ihnat, M. A.; Disch, B. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (14), 5261-5273 ; c) Gangjee, A.; Namjoshi, O. A.; Keller, S. N.; Smith, C. D., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19* (14), 4355-4365 ; d) Gangjee, A.; Kurup, S.; Ihnat, M. A.; Thorpe, J. E.; Disch, B., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (2), 910-914 ; e) Gangjee, A.; Zaware, N.;

Bibliographie

- Raghavan, S.; Yang, J.; Thorpe, J. E.; Ihnat, M. A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (7), 2444-2454 ; f) Gangjee, A.; Namjoshi, O. A.; Yu, J.; Ihnat, M. A.; Thorpe, J. E.; g) Bailey-Downs, L. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21* (5), 1312-1323.
98. a) Hirose, M.; Okaniwa, M.; Miyazaki, T.; Imada, T.; Ohashi, T.; Tanaka, Y.; Arita, T.; Yabuki, M.; Kawamoto, T.; Tsutsumi, S.; Sumita, A.; Takagi, T.; Sang, B. C.; Yano, J.; Aertgeerts, K.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (18), 5600-5615 ; b) Okaniwa, M.; Hirose, M.; Imada, T.; Ohashi, T.; Hayashi, Y.; Miyazaki, T.; Arita, T.; Yabuki, M.; Kakoi, K.; Kato, J.; Takagi, T.; Kawamoto, T.; Yao, S.; Sumita, A.; Tsutsumi, S.; Tottori, T.; Oki, H.; Sang, B. C.; Yano, J.; Aertgeerts, K.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55* (7), 3452-3478 ; c) Okaniwa, M.; Imada, T.; Ohashi, T.; Miyazaki, T.; Arita, T.; Yabuki, M.; Sumita, A.; Tsutsumi, S.; Higashikawa, K.; Takagi, T.; Kawamoto, T.; Inui, Y.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (15), 4680-4692.
99. Oguro, Y.; Miyamoto, N.; Okada, K.; Takagi, T.; Iwata, H.; Awazu, Y.; Miki, H.; Hori, A.; Kamiyama, K.; Imamura, S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (20), 7260-7273.
100. Oguro, Y.; Miyamoto, N.; Takagi, T.; Okada, K.; Awazu, Y.; Miki, H.; Hori, A.; Kamiyama, K.; Imamura, S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (20), 7150-7163.
101. Awazu, Y.; Mizutani, A.; Nagase, Y.; Iwata, H.; Oguro, Y.; Miki, H.; Imamura, S.; Hori, A., *Cancer Science* **2012**, *103* (5), 939-944.
102. Okaniwa, M.; Hirose, M.; Imada, T.; Ohashi, T.; Hayashi, Y.; Miyazaki, T.; Arita, T.; Yabuki, M.; Kakoi, K.; Kato, J.; Takagi, T.; Kawamoto, T.; Yao, S.; Sumita, A.; Tsutsumi, S.; Tottori, T.; Oki, H.; Sang, B.-C.; Yano, J.; Aertgeerts, K.; Yoshida, S.; Ishikawa, T., *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55* (7), 3452-3478.
103. Ballante, F.; Ragno, R., *Journal of Chemical Information and Modeling* **2012**, *52* (6), 1674-1685.
104. Ballante, F., Corso di Laurea in farmacia, QSAR and 3-D QSAR: principles and applications. Università della Sapienza, Roma.
105. a) Thomae, D.; Perspicace, E.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Tetrahedron* **2008**, *64* (39), 9309-9314 ; b) Perspicace, E.; Thomae, D.; Hamm, G.; Hesse, S.; Kirsch, G.; Seck, P., *Synthesis* **2009**, (20), 3472-3476.
106. a) Savall, B. M.; Gomez, L.; Chavez, F.; Curtis, M.; Meduna, S. P.; Kearney, A.; Dunford, P.; Cowden, J.; Thurmond, R. L.; Grice, C.; Edwards, J. P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (21), 6577-6581 ; b) Cramp, S.; Dyke, H. J.; Higgs, C.; Clark, D. E.; Gill, M.; Savy, P.; Jennings, N.; Price, S.; Lockey, P. M.; Norman, D.; Porres, S.; Wilson, F.; Jones, A.; Ramsden, N.; Mangano, R.; Leggate, D.; Andersson, M.; Hale, R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (8), 2516-2519 ; c) Edwards, J. P.; Neff, D. K.;

Bibliographie

Smith, D. M.; Venable, J. D. *US 2009/0075970 (A1)* **2009** ; d) Watson, R. J.; Hannah, D.; Pégurier, C.; Meissner, J. W. G. *WO 2008/074445 (A1)* **2008** ; e) Dyke, H.; Price, S.; Cramp, S. *EP 17675371 (A1)* **2007**.

107. a) Hu, Y.-G.; Wang, Y.; Du, S.-M.; Chen, X.-B.; Ding, M.-W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (21), 6188-6190 ; b) Gangjee, A.; Jain, H. D.; Phan, J.; Guo, X.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. L., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18* (2), 953-961.

108. Taltavull, J.; Serrat, J.; Gràcia, J.; Gavaldà, A.; Córdoba, M.; Calama, E.; Montero, J. L.; Andrés, M.; Miralpeix, M.; Vilella, D.; Hernández, B.; Beleta, J.; Ryder, H.; Pagès, L., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46* (10), 4946-4956.

109. Tshako, A. L.; Brown, D. S.; Koltun, E. S.; Aay, N.; Arcalas, A.; Chan, V.; Du, H.; Engst, S.; Franzini, M.; Galan, A.; Huang, P.; Johnston, S.; Kane, B.; Kim, M. H.; Douglas Laird, A.; Lin, R.; Mock, L.; Ngan, I.; Pack, M.; Stott, G.; Stout, T. J.; Yu, P.; Zaharia, C.; Zhang, W.; Zhou, P.; Nuss, J. M.; Kearney, P. C.; Xu, W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (11), 3732-3738.

110. Heffron, T. P.; Wei, B.; Olivero, A.; Staben, S. T.; Tsui, V.; Do, S.; Dotson, J.; Folkes, A. J.; Goldsmith, P.; Goldsmith, R.; Gunzner, J.; Lesnick, J.; Lewis, C.; Mathieu, S.; Nonomiya, J.; Shuttleworth, S.; Sutherlin, D. P.; Wan, N. C.; Wang, S.; Wiesmann, C.; Zhu, B.-Y., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (22), 7815-7833.

111. a) Hayakawa, M.; Kaizawa, H.; Moritomo, H.; Koizumi, T.; Ohishi, T.; Yamano, M.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.; Raynaud, F. I.; Workman, P.; Waterfield, M. D.; Parker, P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters* **2007**, *17* (9), 2438-2442; b) Martin-Kohler, A.; Widmer, J.; Bold, G.; Meyer, T.; Séquin, U.; Traxler, P., *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87* (4), 956-975.

112. Hurley, L. H.; Mahadevan, D.; Han, H.; Bearss, D. J.; Vankayalapati, H.; Bashyam, S.; Munoz, R. M.; Warner, S. L.; Della Croce, K.; Von Hoff, D. D.; Grand, C. L. *WO 2005037825 (A2)* **2005**.

113. a) Miyazaki, Y.; Matsunaga, S.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Philippe, R. J.; Shibahara, M.; Liu, W.; Sato, H.; Wang, L.; Nolte, R. T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (9), 2203-2207 ; b) Miyazaki, Y.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Wang, L.; Nolte, R. T.; Sato, H.; Sugai, M.; Okamoto, Y.; Truesdale, A. T.; Hassler, D. F.; Nartey, E. N.; Patrick, D. R.; Ho, M. L.; Ozawa, K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (6), 1773-1778.

114. Garuti, L.; Roberti, M.; Rossi, T.; Castelli, M.; Malagoli, M., *European Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *33* (1), 43-46.

115. a) Migawa, M. T.; Townsend, L. B., *Organic Letters* **1999**, *1* (4), 537-540 ; b) Migawa, M. T.; Townsend, L. B., *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (14), 4776-4782.

Bibliographie

116. Migawa, M. T.; Drach, J. C.; Townsend, L. B., Design, *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48 (11), 3840-3851.
117. Quintela, J. M.; Peinador, C.; González, L.; Iglesias, R.; Paramá, A.; Alvarez, F.; Sanmartín, M. L.; Riguera, R., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 38 (3), 265-275.
118. Paronikyan, E. G.; Noravyan, A. S.; Akopyan, S. F.; Arsenyan, F. G.; Stepanyan, G. M.; Garibdzhanyan, B. T., *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2006**, 40 (6), 293-295.
119. Martínez-Poveda, B.; Muñoz-Chápuli, R.; Rodríguez-Nieto, S.; Quintela, J. M.; Fernández, A.; Medina, M.-Á.; Quesada, A. R., *Molecular Cancer Therapeutics* **2007**, 6 (10), 2675-2685.
120. Hunt, J. C.; Briggs, E.; Clarke, E. D.; Whittingham, W. G., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (18), 5222-5226.
121. Saravanan, J.; Mohan, S.; Roy, J. J., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (9), 4365-4369.

Chapitre III

122. Kirsch, G. Thèse d'état. Université de Metz UPVM, **1985**
123. Sommen, G. Synthèse de thiophènes, sélénophènes, pyrroles et de leurs systèmes condensés à partir de cétènes-S,S et N,S-acétals. Thèse de Doctorat. UPVM, **2007**.
124. Thomae, D. Synthèse d'amino-thiophènes, sélénophènes, thiazoles, application à la synthèse d'analogues hétérocycliques de la Tacrine., Thèse de Doctorat. UPVM. **2008**
125. Migianu, E. Synthèses d'analogues thiophéniques des paullones, agents antitumoraux potentiels. Thèse de Doctorat. UPVM **2002**.
126. Gompper, R., *Angewandte Chemie* **1961**, 73, 537-538.
127. Augustin, M.; Rudolf, W. D.; Schmidt, U., *Tetrahedron* **1976**, 32 (24), 3055-3061.
128. Capon, B.; Kwok, F.-C., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (28), 3275-3278.
129. Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B., *Thiophenes*. Academic Press: **2004**.
- 130 Corral, C.; Lissavetzky, J.; Manzanares, I., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1990**, 27 (2), 315-319.
131. Hunter, G. A.; McNab, H., *New Journal of Chemistry* **2010**, 34 (11), 2558-2563.

Bibliographie

132. Krayushkin, M. M.; Shirinian, V. Z.; Nikalin, D. M.; Shimkin, A. A., *Russian Chemical Bulletin* **2004**, 53 (3), 631-634.
133. a) Shirinian, V. Z.; Shimkin, A. A.; Tipikin, S. N.; Krayushkin, M. M., *Synthesis* **2009**, (22), 3803-3806 ; b) Hergue, N.; Frere, P., *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, 5 (21), 3442-3449 ; c) Kumar, A.; Welsh, D. M.; Morvant, M. C.; Piroux, F.; Abboud, K. A.; Reynolds, J. R., *Chemistry of Materials* **1998**, 10 (3), 896-902 ; d) Savitha, G.; Hergué, N.; Guilmet, E.; Allain, M.; Frère, P., *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (12), 1288-1291 ; e) Barker, J. M.; Huddleston, P. R.; Wood, M. L.; Burkitt, S. A., *Journal of Chemical Research* **2001**, 2001 (10), 401-402.
134. a) Henssler, J. T.; Matzger, A. J., *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77 (20), 9298-9303 ; b) Sotzing, G. A. *US2009326187 (A1)* **2009**.
135. Kumar, A.; Bokria, J. G.; Buyukmumcu, Z.; Dey, T.; Sotzing, G. A., *Macromolecules* **2008**, 41 (19), 7098-7108.
136. Witzel, B. E.; Tischler, A. N.; Allison, D. L. *US 4720503 (A1)* **1988**.
137. Sall, D. J.; Berry, D. R.; Coffman, W. J.; Craft, T. J.; Denney, M. L.; Gifford-Moore, D. S.; Kellam, M. L.; Smith, G. F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1992**, 2 (9), 1025-1028.
138. Sugiyama, H.; Yoshida, M.; Mori, K.; Kawamoto, T.; Sogabe, S.; Takagi, T.; Oki, H.; Tanaka, T.; Kimura, H.; Ikeura, Y., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, 55 (4), 613-624.
139. Dousson, C. B.; Dukhan, D.; Parsy, C. C.; Pierra, C.; Alexandre, F.-R.; Guillaume, B.; Da Costa, D.; Rahali, H.; Paporin, J.-L.; Derock, M.; Convard, T.; Surleraux, D. *WO2011075615(A1)* **2011**.
140. Rajagopalan, R.; Neumann, W. L.; Porredy, A.; Freskos, J. N.; Dorshow, R. B. *WO2010037068(A2)* **2010**.
141. a) Moursounidis, J.; Wege, D., *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (26), 3045-3048 ; b) Buttery, J. H.; Moursounidis, J.; Wege, D., *Australian Journal of Chemistry* **1995**, 48 (3), 593-607 ; c) Dey, T.; Navarathne, D.; Invernale, M. A.; Berghorn, I. D.; Sotzing, G. A., *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 (16), 2089-2091 ; d) Hesse, S.; Revelant, G.; Gadais, C., *Targets in Heterocyclic Systems*, Spinelli, O. A. A. a. D., Ed. **2013**; Vol. 16, pp 247-264.
142. a) Prevysh-Kvinto, A., *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1994**, 30 (6), 661-664 ; b) Shafiee, A.; Ebrahimzadeh, M. A.; Shahbazi, J.; Hamedpanah, S., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, 35 (1), 71-75.
143. Saito, T.; Kikuchi, H.; Kondo, A., *Synthesis* **1995**, (01), 87-91.

Bibliographie

144. Banks, M. R.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1986**, 2223-2232.
145. Hergué, N.; Mallet, C.; Touvron, J.; Allain, M.; Leriche, P.; Frère, P., *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (15), 2425-2428.
146. Radwan, S. M.; Bakhite, E. A., *Monatshefte für Chemie* **1999**, 130, 1117-1128.
147. a) Calvo-Mateo, A.; Camarasa, M.-J.; Diaz-Ortiz, A.; de las Heras, F. G., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1988**, (16), 1114-1115 ; b) Ware, M.; Madje, B.; Pokalwar, R.; Kakade, G.; Shingare, M., *Bulletin of the Catalysis Society of India* **2007**, 6, 104-107 ; c) Muthusamy, S.; Arulananda Babu, S.; Gunanathan, C., *Synthetic Communications* **2002**, 32 (21), 3247-3254 ; d) Ghandi, M.; Bozcheloei, A. H.; Nazari, S. H.; Sadeghzadeh, M., *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76 (24), 9975-9982.
148. Hanwell, M.; Curtis, D.; Lonie, D.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G., *Journal of Cheminformatics* **2012**, 4 (1), 17.
149. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
150. Becke, A. D., *The Journal of Chemical Physics* **1993**, 98 (7), 5648-5652.
151. Hariharan, P. C.; Pople, J. A., *Theoretica Chimica Acta* **1973**, 28 (3), 213-222.
152. Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J., *Chemical Physics Letters* **1996**, 255 (4-6), 327-335.
153. Yamane, T.; Hanaoka, K.; Muramatsu, Y.; Tamura, K.; Adachi, Y.; Miyashita, Y.; Hirata, Y.; Nagano, T., *Bioconjugate Chemistry* **2011**, 22 (11), 2227-2236.
154. Gieling, R. G.; Babur, M.; Mamnani, L.; Burrows, N.; Telfer, B. A.; Carta, F.; Winum, J.-Y.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T.; Williams, K. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 55 (11), 5591-5600.

Bibliographie

155. Pyo, J. I.; Hwang, E. J.; Cheong, C. S.; Lee, S.-H.; Lee, S. W.; Kim, I. T.; Lee, S. H., *Synthetic Metals* **2005**, *155* (3), 461-463.

Chapitre IV

156. a) Abbas, S. E.; Abdel Gawad, N. M.; George, R. F.; Akar, Y. A., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *65* (0), 195-204 ; b) El-Sayed, W. A.; Ali, O. M.; Zyada, R. A. F.; Mohamed, A. A.; Abdel-Rahman, A. A.-H., *Acta Poloniae Pharmaceutica & Drug Research* **2012**, *69* (3), 439-447 ; c) Chambhare, R. V.; Khadse, B. G.; Bobde, A. S.; Bahekar, R. H., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *38* (1), 89-100.

157. Kandeel, M. M.; Mounir, A. A.; Refaat, H. M.; Kassab, A. E., *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2012**, *4* (3), 438-448.

158. Lou, J.; Liu, Z.; Li, Y.; Zhou, M.; Zhang, Z.; Zheng, S.; Wang, R.; Li, J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (22), 6662-6666.

159. Ekkati, A. R.; Mandiyan, V.; Ravindranathan, K. P.; Bae, J. H.; Schlessinger, J.; Jorgensen, W. L., *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (17), 2228-2231.

160. a) Ravindranathan, K. P.; Mandiyan, V.; Ekkati, A. R.; Bae, J. H.; Schlessinger, J.; Jorgensen, W. L., *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53* (4), 1662-1672 ; b) Sun, H.-P.; Zhu, J.; Chen, F.-H.; Zhang, S.-L.; Zhang, Y.; You, Q.-D., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46* (9), 3942-3952.

161. Urich, R.; Wishart, G.; Kiczun, M.; Richters, A.; Tidten-Luksch, N.; Rauh, D.; Sherborne, B.; Wyatt, P. G.; Brenk, R., *ACS Chemical Biology* **2013**, *8* (5), 1044-1052.

162. Masaoka, T.; Chung, S.; Caboni, P.; Rausch, J. W.; Wilson, J. A.; Taskent-Sezgin, H.; Beutler, J. A.; Tocco, G.; Le Grice, S. F. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56* (13), 5436-5445.

163. Dupin, J. P.; Gryglewski, R. J.; Gravier, D.; Hou, G.; Casadebaig, F.; Swies, J.; Chlopicki, S., *Journal of Physiology and Pharmacology* **2002**, *53* (4), 625-634.

164. Rashad, A. E.; Shamroukh, A. H.; Abdel-Megeid, R. E.; Mostafa, A.; El-Shesheny, R.; Kandeil, A.; Ali, M. A.; Banert, K., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (11), 5251-5257.

165. Mavrova, A. T.; Vuchev, D.; Anichina, K.; Vassilev, N., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (12), 5856-5861.

166. Baker, B. R.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; McEvoy, F. J.; Williams, J. H., *The Journal of Organic Chemistry* **1953**, *18* (2), 133-137.

Bibliographie

167. a) Robba, M., *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Série C, Sciences chimiques* **1967**, 264 (2), 207 ; b) Robba, M.; Lecomte, J. M.; Sévricourt, M. C. D., *Tetrahedron* **1971**, 27 (2), 487-499.
168. McClellan, W. J.; Dai, Y.; Abad-Zapatero, C.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Glaser, K. B.; Magoc, T. J.; Marcotte, P. A.; Osterling, D. J.; Stewart, K. D.; Davidsen, S. K.; Michaelides, M. R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21 (18), 5620-5624.
169. Wu, C.-H.; Coumar, M. S.; Chu, C.-Y.; Lin, W.-H.; Chen, Y.-R.; Chen, C.-T.; Shiao, H.-Y.; Rafi, S.; Wang, S.-Y.; Hsu, H.; Chen, C.-H.; Chang, C.-Y.; Chang, T.-Y.; Lien, T.-W.; Fang, M.-Y.; Yeh, K.-C.; Chen, C.-P.; Yeh, T.-K.; Hsieh, S.-H.; Hsu, J. T. A.; Liao, C.-C.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P., *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 53 (20), 7316-7326.
170. a) Zhang, X.; Zhou, X.; Kisliuk, R. L.; Piraino, J.; Cody, V.; Gangjee, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, 19 (11), 3585-3594 ; b) Gopalsamy, A.; Shi, M.; Hu, Y.; Lee, F.; Feldberg, L.; Frommer, E.; Kim, S.; Collins, K.; Wojciechowicz, D.; Mallon, R., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20 (8), 2431-2434.
171. a) Kassab, A. E.; Gedawy, E. M., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 63 (0), 224-230 ; b) Dzhavakhishvili, S. G.; Gorobets, N. Y.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Desenko, S. M.; Groth, U. M., *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**, 11 (3), 508-514.
172. Golub, A. G.; Bdzhola, V. G.; Briukhovetska, N. V.; Balanda, A. O.; Kukharenko, O. P.; Kotey, I. M.; Ostrynska, O. V.; Yarmoluk, S. M., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46 (3), 870-876.
173. Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Pathak, U. S.; Ananthan, S.; Bhadti, V. S.; Ullas, G. V.; Jain, K. S.; Rathod, I. S.; Talati, D. S.; Doshi, N. H., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1984**, 21 (2), 375-380.
174. a) Kanawade, S. B.; Patil, S. P.; Nikam, P. S.; Gangurde, S. A.; Jachak, M. N.; Toche, R. B., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2012**, 49 (2), 363-369 ; b) Patil, S.; Kazi, M.; Kanawade, S.; Nikam, P.; Jachak, M.; Toche, R., *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2012**, 143 (2), 317-323.
175. Ameen, M. A.; Karsten, S.; Liebscher, J., *Tetrahedron* **2010**, 66 (12), 2141-2147.
176. a) Romashov, L. V.; Zeifman, A. A.; Zakharenko, A. L.; Novikov, F. N.; Stroilov, V. S.; Stroganov, O. V.; Chilov, G. G.; Khodyreva, S. N.; Lavrik, O. I.; Titov, I. Y.; Svitani'ko, I. V., *Mendeleev Communications* **2012**, 22 (1), 15-17 ; b) Jain, K. S.; Bariwal, J. B.; Phoujdar, M. S.; Nagras, M. A.; Amrutkar, R. D.; Munde, M. K.; Tamboli, R. S.; Khedkar, S. A.; Khiste, R. H.; Vidyasagar, N. C.; Dabholkar, V. V.; Kathiravan, M. K., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2009**, 46 (2), 178-185.
177. Dudhe, P.; Jain, K.; Raskar, V.; Deodhe, A.; Patel, J.; Phoujdar, M.; Kathiravan, M., *Medicinal Chemistry Research* **2013**, 22 (8), 3719-3727.

Bibliographie

178. Leung, C.-Y.; Langille, A. M.; Mancuso, J.; Tsantrizos, Y. S., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, *21* (8), 2229-2240.
179. Bugge, S.; Kaspersen, S. J.; Sundby, E.; Hoff, B. H., *Tetrahedron* **2012**, *68* (45), 9226-9233.
180. a) Jang, M.-Y.; Jonghe, S. D.; Belle, K. V.; Louat, T.; Waer, M.; Herdewijn, P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20* (3), 844-847 ; b) Han, J.; Sundby, E.; Hoff, B. H., *Journal of Fluorine Chemistry* **2013**, *153* (0), 82-88 ; c) Shook, B. C.; Charavarty, D.; Barbay, J. K.; Wang, A.; Leonard, K.; Alford, V.; Powell, M.; Beauchamp, D. A.; Rassnick, S.; Scannevin, R.; Carroll, K.; Wallace, N.; Crooke, J.; Ault, M.; Lampron, L.; Westover, L.; Rhodes, K.; Jackson, P. F., *MedChemComm* **2011**, *2* (10), 950-965 ; d) Shook, B. C.; Chakravarty, D.; Barbay, J. K.; Wang, A.; Leonard, K.; Alford, V.; Powell, M. T.; Rassnick, S.; Scannevin, R. H.; Carroll, K.; Wallace, N.; Crooke, J.; Ault, M.; Lampron, L.; Westover, L.; Rhodes, K.; Jackson, P. F., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23* (9), 2688-2691.
181. Lu, Y.; Liu, Y.; Xu, Z.; Li, H.; Liu, H.; Zhu, W., *Expert Opinion on Drug Discovery* **2012**, *7* (5), 375-383.
182. Merkushev, E. B., *Synthesis* **1988**, (12), 923-937.
183. Theoclitou, M. E.; Aquila, B.; Block, M. H.; Brassil, P. J.; Castriotta, L.; Code, E.; Collins, M. P.; Davies, A. M.; Deegan, T.; Ezhuthachan, J.; Filla, S.; Freed, E.; Hu, H.; Huszar, D.; Jayaraman, M.; Lawson, D.; Lewis, P. M.; Nadella, M. V.; Oza, V.; Padmanilayam, M.; Pontz, T.; Ronco, L.; Russell, D.; Whitston, D.; Zheng, X., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (19), 6734-6750.
184. Stephens, C. E.; Felder, T. M.; Sowell Sr, J. W.; Andrei, G.; Balzarini, J.; Snoeck, R.; De Clercq, E., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, *9* (5), 1123-1132.
185. Hathaway, B. A.; Taylor, B. E.; Wittenborn, J. S., *Synthetic Communications* **1998**, *28* (24), 4629-4637.
186. Yusubov, M. S.; Tveryakova, E. N.; Krasnokutskaya, E. A.; Perederyna, I. A.; Zhdankin, V. V., *Synthetic Communications* **2007**, *37* (8), 1259-1265.
187. Aurelio, L.; Valant, C.; Flynn, B. L.; Sexton, P. M.; White, J. M.; Christopoulos, A.; Scammells, P. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53* (18), 6550-6559.
188. Terauchi, J.; Kuno, H.; Ara, H.; Oki, H.; Sato, K. *WO2005105760(A1)* **2005**.
189. Sham, H. L.; Konradi, A. W.; Hom, R. K.; Probst, G. D.; Bowers, S.; Truong, A.; Neitz, J. R.; Sealy, J.; Toth, G. *WO2005105760(A1)* **2010**.

Bibliographie

190. Bhadane, M. R.; Narendra Sharath Chandra, J. N.; Nargund, L. V. G., *Der Pharma Chemica* **2011**, 3 (4), 238-244.
191. a) Reddy, P. S. N.; Nagaraju, C., *Synthetic Communications* **1991**, 21 (2), 173-181 ; b) Pattan, S. R.; Reddy, V. V. K.; Manvi, F. V.; Desai, B. G.; Bhat, A. R., *Indian journal of chemistry* **2006**, 45B, 1778-1781 ; c) Yadav, M. R.; Grande, F.; Chouhan, B. S.; Naik, P. P.; Giridhar, R.; Garofalo, A.; Neamati, N., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 48 (0), 231-243.
192. a) Lohray, V. B.; Lohray, B. B.; Paraselli, R. B.; Gurrarn, R. M.; Ramanujam, R.; Chakrabarti, R.; Pakala, S. K. S. *US5985884* **2003** ; b) Pingali, H.; Jain, M.; Shah, S.; Makadia, P.; Zaware, P.; Jamili, J.; V.V.M. Sairam, K.; Patil, P.; Suthar, D.; Giri, S.; Patel, H.; Patel, P., *Letters in Drug Design & Discovery* **2010**, 7 (6), 421-429.
193. a) Abdel-Alim, A.-A. M.; El-Shorbagi, A.-N. A.; El-Gendy, M. A.; El-Shareif, H. A. H., *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1993**, 58 (8), 1963-1968 ; b) Tani, J.; Yamada, Y.; Ochiai, T.; Ishida, R.; Inoue, I.; Oine, T., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1979**, 27 (11), 2675-2687.
194. Gompper, R.; Breitschaft, W., *Angewandte Chemie* **1983**, 95 (9), 727-729.
195. Manmohan Reddy, L.; Pratap Reddy, P.; Reddy, P. S. N., *Indian Journal of Chemistry* **2003**, 42B, 2119-2120.
196. Vaidya, S. D.; Argade, N. P., *Organic Letters* **2013**, 15 (15), 4006-4009.
197. Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W., *Tetrahedron* **2001**, 57 (37), 7785-7811.
198. Eysseltová, J.; Málková, Z., *Journal of Solution Chemistry* **2006**, 35 (9), 1329-1334.
199. Singh, J.; Petter, R. C.; Niu, D.; Qiao, L.; Kluge, A.; Lobb, R.; Ghosh, S.; Zhu, Z. *WO2011034907 (A2)* **2011**.
200. a) Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I., *Green Chemistry* **2007**, 9 (4), 315-317 ; b) Garcia Ruano, J. L.; Parra, A.; Aleman, J., *Green Chemistry* **2008**, 10 (6), 706-711.
201. He, X.; Yam, V. W.-W., *Inorganic Chemistry* **2010**, 49 (5), 2273-2279.
202. De, S. K.; Barile, E.; Chen, V.; Stebbins, J. L.; Cellitti, J. F.; Machleidt, T.; Carlson, C. B.; Yang, L.; Dahl, R.; Pellicchia, M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, 19 (8), 2582-2588.
203. Ulrich, B.; Von Bonin, A.; Nguyen, D.; Boemer, U.; Guenther, J. *WO2009074246 (A1)* **2009**.

Bibliographie

204. a) Fujita, M.; Hirayama, T.; Ikeda, N., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, *10* (10), 3113-3122 ; b) Kranz, M.; Wall, M.; Evans, B.; Miah, A.; Ballantine, S.; Delves, C.; Dombroski, B.; Gross, J.; Schneck, J.; Villa, J. P.; Neu, M.; Somers, D. O., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17* (14), 5336-5341.
205. a) Davoodnia, A.; Eshghi, H.; Salavaty, A.; Tavakoli-Hoseini, N., *Journal of Chemical Research. Synopses* **2008**, (1), 1 ; b) Simmen, K. A.; Lin, T.-I.; Lenz, O.; Surleraux, D. L. N. G.; Raboisson, P. J.-M. B. *WO2006035061 (A1)* **2006**.
206. Horiuchi, T.; Chiba, J.; Uoto, K.; Soga, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (2), 305-308.
207. Bellamy, F. D.; Ou, K., *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (8), 839-842.
208. Gamble, A. B.; Garner, J.; Gordon, C. P.; O'Conner, S. M. J.; Keller, P. A., *Synthetic Communications* **2007**, *37* (16), 2777-2786.
209. Liu, Y.; Lu, Y.; Prashad, M.; Repic, O.; Blacklock, T. J., *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2005**, (347), 217-219.

Conclusion et perspectives

210. Yang, S.; Li, X.; Hu, F.; Li, Y.; Yang, Y.; Yan, J.; Kuang, C.; Yang, Q., *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56* (21), 8321-8331.
211. Liao X. , Zhou X., Mak N-k., Leung K-n. (2013) PLoS ONE 8(12): e82294.

Partie expérimentale

212. Luteijn, J. M.; Dolman, H.; Wals, H. C., *Tetrahedron* **1988**, *44* (18), 5921-5928.
213. Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A. K., *Organic Letters* **2006**, *8* (15), 3259-3262.
214. Avdeenko, A. P.; Konovalova, S. A.; Sergeeva, A. G.; Zubatyuk, R. I.; Palamarchuk, G. V.; Shishkin, O. V., *Russian Journal of Organic Chemistry* **2008**, *44* (12), 1765-1772.
215. Ma, L.; Yuan, L.; Xu, C.; Li, G.; Tao, M.; Zhang, W., *Synthesis* **2013**, *45* (01), 45-52.
216. Klotz, P.; Chatrenet, B.; Coppo, M.; Rousseau, B.; Goeldner, M.; Hirth, C., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1991**, *29* (2), 149-155.
217. Garofalo, A.; Goossens L Fau - Lemoine, A.; Lemoine A Fau - Farce, A.; Farce A Fau - Arlot, Y.; Arlot Y Fau - Depreux, P.; Depreux, P., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2010**, *25* (2), 158-171.
218. Hajipour, A. R.; Safai, S.; Ruoho, A. E., *Journal of Sulfur Chemistry* **2006**, *27* (5), 441-444.

Bibliographie

219. Iwakura, Y.; Izawa, S.-i., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1966**, 39 (11), 2490-2494.
220. Clark, C. R.; Davenport, T. W., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1987**, 76 (1), 18-20.
221. Randad, R. S.; Mahran, M. A.; Mehanna, A. S.; Abraham, D. J., *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (2), 752-757.
222. Tomašić, T.; Zidar, N.; Šink, R.; Kovač, A.; Blanot, D.; Contreras-Martel, C.; Dessen, A. a.; Müller-Premru, M.; Zega, A.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Peterlin Mašič, L. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54 (13), 4600-4610.
223. Dutov, M. D.; Serushkina, O. V.; Shevelev, S. A., *Russian Journal of Organic Chemistry* **2007**, 43 (8), 1167-1169.
224. Abdel Hamid, H. M.; Ramadan, E. S.; Hagar, M.; El Ashry, E. S. H.; Abdel Hamid, H.; Sayed Ramadan, E., *Synthetic Communications* **2004**, 34 (3), 377-382.
225. Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Miyamoto, M.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y., *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (30), 9722-9729.

PUBLICATIONS

Regioselective Thorpe–Ziegler Cyclization of 3-O-Alkylated Thiophenes; Access to Aminothieno[3,2-*b*]furans and Aminothieno[3,4-*b*]furans

Charlène Gadais, Stéphanie Hesse,* Gilbert Kirsch

Université de Lorraine, Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique, SRSMC-UMR7565, Institut Jean Barriol FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, 57070 Metz Technopôle, France
Fax +33(3)87325801; E-mail: stephanie.hesse@univ-lorraine.fr

Received: 16.05.2012; Accepted after revision: 04.07.2012

Abstract: A two-step synthesis of polyfunctionalized aminothieno[3,2-*b*]furans and aminothieno[3,4-*b*]furans is described and discussed. It was found that O-alkylated thiophenes bearing electron-withdrawing groups in the *ortho*-position undergo condensation in the presence of an excess of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). Furthermore, selective condensation on an *ortho*-nitrile substituent in preference to *ortho*-ester or *ortho*-ketone substituents was observed.

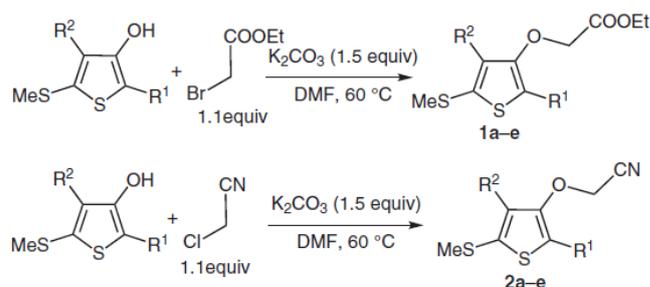
Key words: thienofurans, thiophenes, O-alkylation, Thorpe–Ziegler, condensation

During recent years, many research groups have concentrated their efforts on the preparation of fused heterocycles. Whereas great interest has been devoted to the synthesis of thienothiophenes^{1–4} and to their biological activities,^{5–8} thienofuran derivatives have been much less studied. Indeed, they have predominantly been described as structural subunits of polymers^{9,10} or as moieties in polyheterocyclic compounds with potential biological activity.¹¹ Recently, aminobenzothieno[3,2-*b*]furans have been described as IKK β inhibitors.¹² Some studies have reported the preparation of thieno[3,4-*b*]furan isomers,^{13–17} mostly starting from furans in multistep syntheses, whereas thieno[3,2-*b*]furan isomers^{11,18,19} have been prepared mainly from thiophenes.

We will describe herein a two-step synthesis of polyfunctionalized aminothienofurans in both isomeric forms, i.e., 3-aminothieno[3,2-*b*]furans and 3-aminothieno[3,4-*b*]furans. We will especially discuss the regioselectivity of the cyclization step of the O-alkylated thiophenes depending of the electron-withdrawing group present in the *ortho*-position (ketone, ester, or cyano group).

Trisubstituted 3-hydroxythiophenes bearing two electron-withdrawing groups in the *ortho*-positions to the hydroxyl group have been synthesized according to a literature procedure.²⁰ First, we studied the O-alkylation of these five 3-hydroxythiophenes with ethyl bromoacetate and chloroacetonitrile (Scheme 1). Alkylation of hydroxythiophenes is known to potentially give mixtures of O- and C-alkylated products.²¹ It has been demonstrated that the structure of the starting hydroxythiophene, the nature of the alkylating agent, the nature of the solvent, and the base em-

ployed, may influence the direction of the reaction.^{22–24} The use of potassium carbonate in *N,N*-dimethylformamide (DMF) has been reported to be the method of choice when O-alkylation on hydroxythiophenes is required.²² Two series of O-alkylated thiophenes were thus prepared under classical conditions, with potassium carbonate and a slight excess of the chosen activated halide, ethyl bromoacetate or chloroacetonitrile. Moderate to excellent yields were obtained after three hours heating at 60 °C in DMF (Table 1). The crude solids were analytically pure and could be used without further purification.



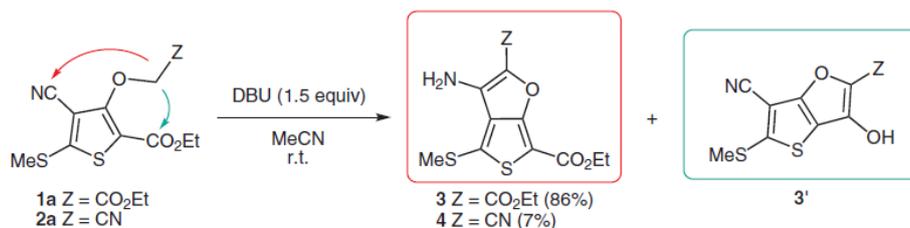
Scheme 1 O-Alkylation of hydroxythiophenes

Table 1 3-O-Alkylated Thiophenes

Entry	Compound	R ¹	R ²	Yield (%) ^a
1	1a	COOEt	CN	97
2	1b	CN	COOEt	96
3	1c	C(O)Me	CN	89
4	1d	CN	CN	74
5	1e	COOEt	COOEt	80
6	2a	COOEt	CN	91
7	2b	CN	COOEt	86
8	2c	C(O)Me	CN	62
9	2d	CN	CN	38
10	2e	COOEt	COOEt	45

^a Crude product, analytically pure and used without purification.

The second step of the synthesis involves formation of the furan ring. The target compounds were synthesized through an intramolecular condensation using 1,8-diaza-



Scheme 2

bicycloundec-7ene (DBU) as base in acetonitrile at room temperature.

Our first attempts to cyclize 3-O-alkylated thiophenes were made on compound **1a**. Once the carbanion was formed, condensation may occur either on the cyano group present in the 4-position, leading to 3-aminothieno[3,4-*b*]furan **3**, or on the ester group present in the 2-position, leading to 3-hydroxythieno[3,2-*b*]furan **3'** (Scheme 2). These two compounds can be easily distinguished because their IR spectra are quite different; compound **3** shows typical NH₂ group absorption peaks, whereas compound **3'** shows typical signals from CN and OH. In this case, compound **3** was isolated in 86% yield, demonstrating a preferential cyclization on the cyano group. The same reaction conducted with 3-O-alkylated thiophene **2a** gave rather poor yield and only isomer **4** was isolated in 7% yield. When a cyano group was present in the 2-position and an ester group was in position 4, cyclization oc-

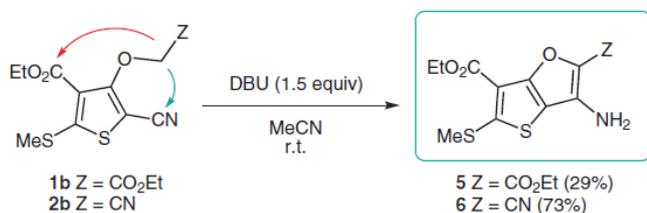
curred on the cyano group, giving the 3-aminothieno[3,2-*b*]furans **5** and **6** in 29 and 73% yields, respectively. This clearly showed the higher reactivity of the cyano group versus the ester group in this cyclization process (Scheme 3).

Cyclization on to the cyano group versus ketone group was also preferred because 3-aminothieno[3,4-*b*]furans **7** and **8** were obtained in 77 and 57% yield, respectively (Scheme 4); in neither case was any other isomer isolated.

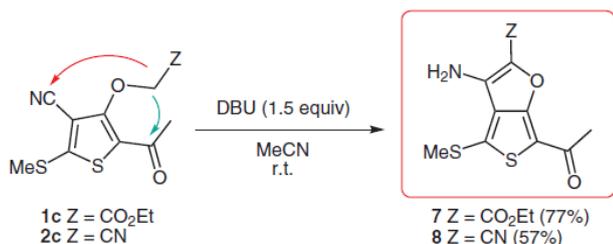
The results were more complex when two cyano groups were present in the *ortho*-positions, i.e., when reactions were performed on 2,4-dicyano-3-O-alkylated thiophenes **1d** and **2d**. Although both isomers were obtained, one was isolated in a greater amount. In these experiments, the resulting thieno[3,2-*b*]furans and thieno[3,4-*b*]furans both possess a NH₂ and a CN group so IR spectra could not be easily used to distinguish between them. ¹³C NMR spectroscopic analysis could, however, be used thanks to similarities with other thieno[3,2-*b*]furans and thieno[3,4-*b*]furans synthesized in this study, and we were able to identify the major product in each case. Starting from 3-O-alkylated thiophene **1d**, 3-aminothieno[3,4-*b*]furan **9**, resulting from cyclization on to the cyano group present in the 4-position, was obtained as the major product (16%). In contrast, starting from derivative **2d**, 3-aminothieno[3,2-*b*]furan **12** was obtained, which resulted from cyclization on to the cyano group present in the 2-position (67% yield; Scheme 5).

To assess the reactivity of the ester group under the aforementioned conditions, two attempts at cyclization were performed with **1e** and **2e** as starting materials. After stirring for seven days either at room temperature or at 60 °C with three equivalents of DBU, no trace of the condensed product was isolated (Scheme 6).

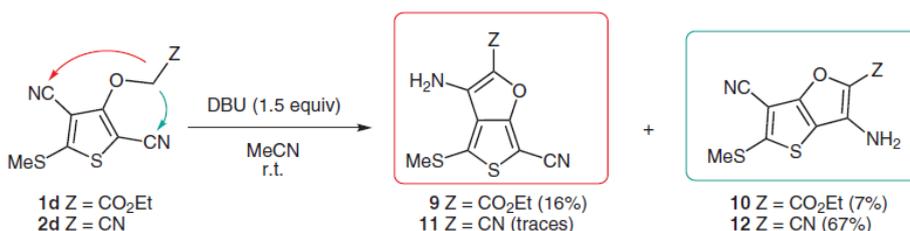
To conclude, we have shown that the intramolecular condensation of 3-O-alkylated thiophenes occurs preferentially on *ortho*-nitrile groups rather than ketone or ester



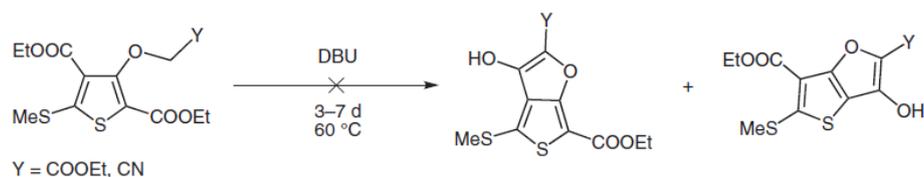
Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5



Scheme 6

groups. This regioselectivity is of great interest because it allows access to both 3-aminothieno[3,2-*b*]furan and 3-aminothieno[3,4-*b*]furan isomers.

Reagents were obtained from commercial sources and used as received. Reactions were monitored by using pre-coated thin layer chromatography ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel) plates. ¹H and ¹³C NMR spectra (δ , ppm) were recorded with an AC Bruker 250 MHz spectrometer in either CDCl₃ or DMSO-*d*₆. Column chromatography was performed with silica gel 60 (Macherey-Nagel). IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Bx FT-IR with KBr (IR grade). All melting points were determined with a K flierbank (Wagner & Munz) apparatus and are uncorrected.

Synthesis of O-Alkylated Thiophenes (1a–e and 2a–e); General Procedure

Compounds **1a–e** were prepared with ethyl bromoacetate and compounds **2a–e** with chloroacetonitrile. Activated halide (2.2 mmol) was added to a solution of K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol) and the starting thiophene (2 mmol) in DMF (2 mL). After stirring at 60 °C for 3 h, the reaction mixture was poured onto cold H₂O (60 mL). The precipitate thus obtained was filtered and dried.

Ethyl 4-Cyano-3-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate (1a)

Yield: 639 mg (97%); white solid; mp 77 °C.

IR (KBr): 2230, 1753, 1702 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 1.35 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 4.28 (m, 4 H, 2 × CH₂), 5.03 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.2, 17.3, 61.5, 61.6, 70.9, 104.8, 112.0, 112.9, 156.4, 159.2, 159.3, 168.2.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₅NO₅S₂ + Na]⁺: 352.0284; found: 352.0267.

Ethyl 5-Cyano-4-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-2-(methylthio)thiophene-3-carboxylate (1b)

Yield: 619 mg (94%); beige solid; mp 124 °C.

IR (KBr): 2200, 1767, 1682 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 1.38 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 4.33 (m, 4 H, 2 × CH₂), 4.97 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.2, 16.9, 61.4, 61.8, 69.1, 86.8, 112.8, 118.1, 159.2, 161.4, 161.9, 167.3.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₅NO₅S₂ + Na]⁺: 352.0284; found: 352.0273.

Ethyl 2-[[2-Acetyl-4-cyano-5-(methylthio)thiophen-3-yl]oxy]acetate (1c)

Yield: 533 mg (89%); pink solid; mp 117 °C.

IR (KBr): 2212, 1750, 1644 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 4.28 (q, *J* = 7.25 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 17.1, 29.1, 62.0, 69.0, 99.5, 112.5, 125.8, 156.3, 161.1, 167.3, 189.1

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₂H₁₃NO₄S₂ + Na]⁺: 322.0178; found: 322.0199.

Ethyl 2-[[2,4-Dicyano-5-(methylthio)thiophen-3-yl]oxy]acetate (1d)

Yield: 472 mg (74%); grey solid; mp 118 °C.

IR (KBr): 2224, 2202, 1752 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 4.32 (m, 2 H), 5.06 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 13.9, 16.8, 61.4, 68.1, 84.2, 98.8, 111.3, 111.8, 159.6, 161.1, 167.3.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₁H₁₀N₂O₃S₂ + Na]⁺: 305.0025; found: 305.0014

Diethyl 3-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)-5-(methylthio)thiophene-2,4-dicarboxylate (1e)

Yield: 602 mg (80%); yellow solid; mp 86 °C.

IR (KBr): 1761, 1703 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (m, 9 H), 2.58 (s, 3 H), 4.31 (m, 6 H), 4.75 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 14.2, 14.2, 16.8, 61.0, 61.1, 61.2, 70.9, 115.8, 121.0, 157.4, 158.6, 160.0, 162.2, 168.2.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₅H₂₀O₇S₂ + Na]⁺: 399.0543; found: 399.0546.

Ethyl 4-Cyano-3-(cyanomethoxy)-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate (2a)

Yield: 514 mg (91%); beige solid; mp 127 °C.

IR (KBr): 2222, 1687 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (t, *J* = 7.25 Hz, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 4.36 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 17.1, 58.5, 61.7, 92.8, 111.5, 113.9, 118.1, 160.4, 160.7, 160.9.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₁H₁₀N₂O₃S₂ + K]⁺: 320.9764; found: 320.9787.

Ethyl 5-Cyano-4-(cyanomethoxy)-2-(methylthio)thiophene-3-carboxylate (2b)

Yield: 181 mg (32%); white solid; mp 115 °C.

IR (KBr): 2204, 2154, 1677 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.42 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 4.42 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 17.1, 58.6, 61.7, 92.8, 111.5, 113.9, 118.1, 160.4, 160.7, 160.9.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₁₁H₁₀N₂O₃S₂ + K]⁺: 320.9764; found: 320.9755.

5-Acetyl-4-(cyanomethoxy)-2-(methylthio)thiophene-3-carbonitrile (2c)

Yield: 313 mg (62%); brown solid; mp 131 °C.

IR (KBr): 2222, 1647 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 5.17 (s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.3, 29.0, 57.9, 101.0, 111.7, 113.6, 128.0, 154.3, 160.8, 187.8.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 274.9919; found: 274.9908.

3-(Cyanomethoxy)-5-(methylthio)thiophene-2,4-dicarbonitrile (2d)

Yield: 179 mg (38%); grey solid; mp 119 °C.

IR (KBr): 2216 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.72 (s, 3 H), 5.23 (s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 17.5, 56.9, 88.4, 101.2, 110.3, 110.8, 112.9, 159.3, 159.6.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{OS}_2 + \text{Na}]^+$: 257.9766; found: 257.9759

Diethyl 3-(Cyanomethoxy)-5-(methylthio)thiophene-2,4-dicarboxylate (2e)

Yield: 296 mg (45%); grey solid; mp 117 °C.

IR (KBr): 2203, 1706 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (m, 6 H), 2.61 (s, 3 H), 4.39 (m, 4 H), 4.97 (s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.3, 16.9, 16.9, 58.8, 61.3, 61.6, 114.9, 116.6, 120.3, 157.1, 158.6, 159.8, 161.9.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 352.0284; found: 352.0285.

Synthesis of Thienofurans; General Procedure

To a solution of O-alkylated thiophene (1 mmol) in MeCN (1.5 mL) was added DBU (228 mg, 1.5 mmol). After 3–18 h stirring at r.t., either the precipitate thus obtained was directly filtered and washed with water, or the reaction mixture was poured onto cold water (50 mL) and the precipitate is filtered and washed with water. The crude product could then be either recrystallized (MeCN or EtOAc) or purified by column chromatography.

Diethyl 3-Amino-4-(methylthio)thieno[3,4-*b*]furan-2,6-dicarboxylate (3)

The yield was, in this case, optimized by heating at 50 °C for 6 h.

Yield: 283 mg (86%); brown solid; mp 129 °C.

IR (KBr): 3488, 3386, 1698 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.27 (m, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.72 (s, 3 H), 4.26 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 5.98 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 14.2, 14.4, 18.8, 59.7, 60.6, 102.1, 127.4, 130.1, 136.8, 138.1, 154.7, 159.2, 160.5.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 352.0284; found: 352.0318.

Ethyl 3-Amino-2-cyano-4-(methylthio)thieno[3,4-*b*]furan-6-carboxylate (4)

Yield: 19 mg (7%); brown solid; mp 128 °C.

IR (KBr): 3341, 2197, 1696 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.44 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 14.2, 18.7, 60.8, 102.6, 113.8, 113.9, 126.0, 138.4, 139.5, 154.7, 159.2.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025; found: 305.0015.

Diethyl 3-Amino-5-(methylthio)thieno[3,2-*b*]furan-2,6-dicarboxylate (5)

Yield: 95 mg (29%); brown solid; mp 213 °C.

IR (KBr): 3474, 3289, 1687 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.27 (m, 6 H), 2.64 (s, 3 H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.35 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 14.2, 14.5, 16.4, 59.0, 60.5, 110.6, 110.9, 125.6, 139.9, 155.3, 159.6, 159.8, 160.7.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 352.0284; found: 352.0291.

Ethyl 3-Amino-2-cyano-5-(methylthio)thieno[3,2-*b*]furan-6-carboxylate (6)

Yield: 206 mg (73%); white solid; mp >260 °C.

IR (KBr): 3421, 3350, 2189, 1682 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.64 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 14.2, 16.3, 60.5, 109.5, 110.3, 110.6, 114.6, 142.4, 155.5, 160.5, 160.8.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025; found: 305.0032.

Ethyl 6-Acetyl-3-amino-4-(methylthio)thieno[3,4-*b*]furan-2-carboxylate (7)

Yield: 230 mg (77%); yellow solid; mp 208 °C.

IR (KBr): 3436, 3323, 1667 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.15 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.5, 19.8, 28.3, 60.5, 116.7, 128.9, 131.7, 136.4, 139.0, 153.9, 161.5, 187.6.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 322.0178; found: 322.0175.

6-Acetyl-3-amino-4-(methylthio)thieno[3,4-*b*]furan-2-carbonitrile (8)

Yield: 143 mg (57%); yellow solid; mp 218 °C.

IR (KBr): 3421, 3341, 2194, 1621 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2.46 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 6.49 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 18.3, 27.9, 113.8, 113.9, 114.3, 125.5, 139.9, 141.8, 153.7, 185.9.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 274.9919; found: 274.9913.

Ethyl 3-Amino-6-cyano-4-(methylthio)thieno[3,4-*b*]furan-2-carboxylate (9)

Yield: 45 mg (16%); yellow solid; mp 148 °C.

IR (KBr): 3426, 3330, 2202, 1730 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.27 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.11 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 14.3, 19.0, 59.9, 78.6, 111.6, 126.3, 130.6, 136.9, 139.8, 158.1, 160.2.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025; found: 305.0006.

Ethyl 3-Amino-6-cyano-5-(methylthio)thieno[3,2-*b*]furan-2-carboxylate (10)

Yield: 18 mg (7%); yellow solid; mp 149 °C.

IR (KBr): 3428, 3334, 2201, 1664 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2 H), 6.49 (br s, 2 H).

^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 14.5, 18.3, 59.4, 93.6, 111.4, 113.8, 126.7, 139.9, 154.0, 158.5, 159.6.

HRMS (ESI): m/z calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: 305.0025; found: 305.0042.

3-Amino-4-(methylthio)thieno[3,4-*b*]furan-2,6-dicarbonitrile (11)

Yield: 7 mg (3%); yellow solid; mp 219 °C (dec).

IR (KBr): 3426, 3341, 2227, 2194 cm⁻¹.¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.72 (s, 3 H), 6.59 (br s, 2 H).¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.9, 79.0, 111.2, 113.3, 114.7, 125.0, 139.8, 140.0, 158.1.HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₉H₅N₃OS₂ + Na]⁺: 257.9766; found: 257.9771.**3-Amino-5-(methylthio)thieno[3,2-*b*]furan-2,6-dicarbonitrile (12)**

Yield: 157 mg (67%); yellow solid; mp 217 °C (dec).

IR (KBr): 3426, 3341, 2227, 2194 cm⁻¹.¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.71 (s, 3 H), 6.83 (br s, 2 H).¹³C NMR (62.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.2, 93.5, 110.9, 111.1, 113.2, 113.8, 142.5, 154.3, 159.8.HRMS (ESI): *m/z* calcd for [C₉H₅N₃OS₂ + Na]⁺: 257.9771; found: 257.9775.**Acknowledgment**

We thank the 'Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche' for a Ph.D. grant to C.G.

References

- (1) Liu, M.-G.; Hu, Y.-G.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9052.
- (2) Mashraqui, S. H.; Ghadigaonkar, S.; Ashraf, M.; Sri Ranjini, A.; Ghosh, S.; Das, P. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10011.
- (3) Metri, N.; Sallenave, X.; Beouch, L.; Plesse, C.; Goubard, F.; Chevrot, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6673.
- (4) Nakayama, J.; Dong, H.; Sawada, K.; Ishii, A.; Kumakura, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 471.
- (5) Prugh, J. D.; Hartman, G. D.; Mallorga, P. J.; McKeever, B. M.; Michelson, S. R.; Murcko, M. A.; Schwam, H.; Smith, R. L.; Sondey, J. M.; Springer, J. P.; Sugrue, M. F. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1805.
- (6) Prugh, J. D.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Zhang, G.; Cook, J. J.; Holahan, M. A.; Stranieri, M. T.; Sitko, G. R.; Gaul, S. L.; Bednar, R. A.; Bednar, B.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 865.
- (7) Balamurugan, K.; Perumal, S.; Reddy, A. S. K.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6191.
- (8) Moretto, A. F.; Kirincich, S. J.; Xu, W. X.; Smith, M. J.; Wan, Z.-K.; Wilson, D. P.; Follows, B. C.; Binnun, E.; Joseph-McCarthy, D.; Foreman, K.; Erbe, D. V.; Zhang, Y. L.; Tam, S. K.; Tama, S. Y.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2162.
- (9) Kumar, A.; Bokria, J. G.; Buyukmumcu, Z.; Dey, T.; Sotzing, G. A. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7098.
- (10) Sotzing, G. A. US Patent 0326187A1, **2009**.
- (11) Radwan, S. M.; Bakhite, E. A. *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 1117.
- (12) Sugiyama, H.; Yoshida, M.; Mori, K.; Kawamoto, T.; Sogabe, S.; Takagi, T.; Oki, H.; Tanaka, T.; Kimura, H.; Ikeura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 613.
- (13) Prevyskh-Kvinto, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 661.
- (14) Dey, T.; Navarathne, D.; Invernale, M. A.; Berghorn, I. D.; Sotzing, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2089.
- (15) Banks, M. R.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2223.
- (16) Takao, S.; Hideki, K.; Akiko, K. *Synthesis* **1995**, 87.
- (17) BATTERY, J. H.; Moursoumidis, J.; Wege, D. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 593.
- (18) Hergué, N.; Mallet, C.; Touvron, J.; Allain, M.; Leriche, P.; Frère, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2425.
- (19) Jiri, S.; Miloslav, N.; Jaroslav, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1993**, 2983.
- (20) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Synthesis* **2003**, 735.
- (21) Gronowitz, S.; Hornfeldt, A. B. *Thiophene and Its Derivatives*, In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Part 3, Vol. 44; Wiley & Sons: New York, **1986**, Chap. 1, 73.
- (22) Shirinian, V. Z.; Shimkin, A. A.; Tipikin, S. N.; Krayushkin, M. M. *Synthesis* **2009**, 3803.
- (23) Hunter, G. A.; McNab, H. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2558.
- (24) Krayushkin, M. M.; Shirinian, V. Z.; Nikalin, D. M.; Shimkin, A. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 631.

SYNTHESIS AND CHEMISTRY OF THIENOTHIAZOLES AND THIENOFURANS

Stéphanie Hesse,* Germain Revelant and Charlene Gadais

Université de Lorraine, Laboratoire d'Ingénierie Moléculaire et Biochimie Pharmacologique,
SRSMC-UMR7565, Institut Jean Barriol FR CNRS 2843, 1 Boulevard Arago, F-57070 Metz, France
(e-mail: stephanie.hesse@univ-lorraine.fr)

Abstract. Here we review the syntheses of thienothiazoles and thienofurans. The different isomeric forms have been studied for those compounds as well as the syntheses starting either from thiophenes, thiazoles or furans. Some references to benzocondensed systems have also been included.

Contents

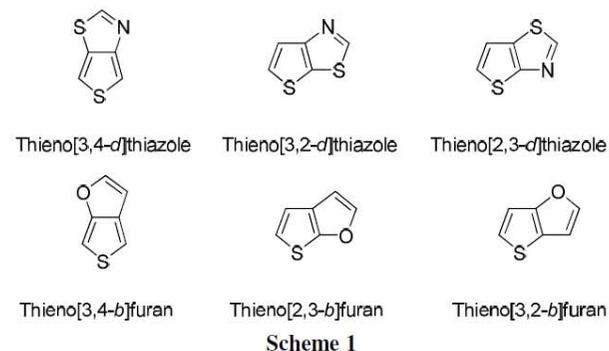
1. Introduction
 2. Thienothiazoles
 - 2.1. Thieno[3,4-*d*]thiazoles
 - 2.2. Thieno[3,2-*d*]thiazoles
 - 2.2.1. Synthesis starting from thiazole
 - 2.2.2. Synthesis starting from thiophene
 - 2.3. Thieno[2,3-*d*]thiazoles
 - 2.3.1. Synthesis starting from thiazole
 - 2.3.2. Synthesis starting from thiophene
 3. Thienofurans
 - 3.1. Thieno[3,4-*b*]furans
 - 3.2. Thieno[2,3-*b*]furans
 - 3.3. Thieno[3,2-*b*]furans
 - 3.3.1. Synthesis starting from hydroxythiophenes
 - 3.3.2. Synthesis starting from thiophenes
 - 3.3.3. Synthesis starting from furans
 - 3.3.4. Synthesis with construction of the two heterocycles
 4. Conclusion
- References

1. Introduction

Thienothiazoles are condensed heterocyclic systems that exist in three isomeric forms: thieno[3,4-*d*]thiazole, thieno[3,2-*d*]thiazole and thieno[2,3-*d*]thiazole (Scheme 1). They could either be synthesized starting from thiophene or from thiazole. Those heterocyclic scaffolds have found applications in several domains such as electrochromic materials, photovoltaic devices or biological systems.

In this review, we selected the most important literature reports on thienothiazoles and we classified them according to the type of isomer. In each case, we discussed both the synthetic pathways and the developed applications, if any.

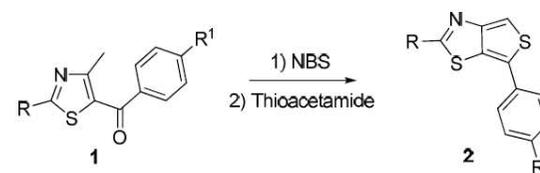
We performed the same task on thienofurans, reviewing the three isomeric forms *i.e.* thieno[3,4-*b*]furan, thieno[2,3-*b*]furan and thieno[3,2-*b*]furan (Scheme 1). Synthetic pathways starting from thiophenes or furans were studied.



2. Thienothiazoles

2.1. Thieno[3,4-*d*]thiazoles

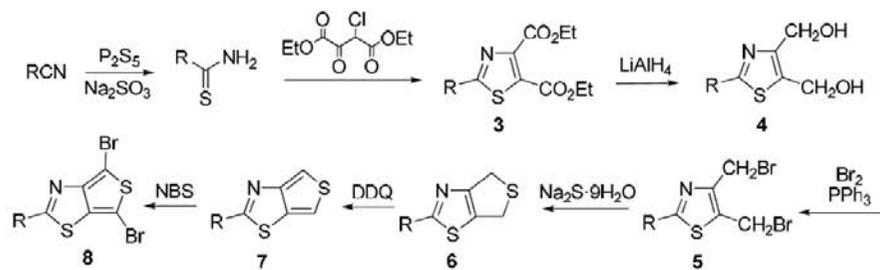
This isomer is the least studied one as a SciFinder's structure search gave only 44 molecules and 14 references (*versus* 559 molecules and 56 references for the preparation of thieno[3,2-*d*]thiazoles; all SciFinder's structure searches were performed in June 2012). Thieno[3,4-*d*]thiazoles are mostly synthesized starting from functionalized thiazoles. Readily available aryl 2-substituted-4-methyl-5-thiazolyl ketones **1** were brominated with *N*-bromosuccinimide (NBS), then reacted with thioacetamide and cyclized to afford 2,6-disubstituted-thieno[3,4-*d*]thiazoles **2** (Scheme 2).¹ The same condensation was also realized on methyl 2-substituted-4-methyl-5-thiazolyl ketones.²



Scheme 2

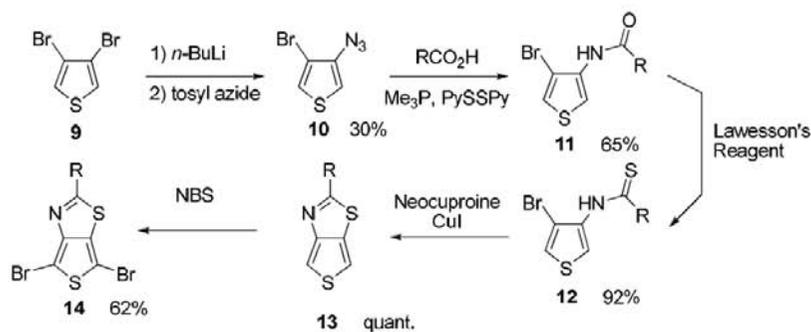
More recently, Kim *et al.* reported the synthesis of novel low band gap conjugated conducting poly(2-nonylthieno[3,4-*d*]thiazole) through cyclovoltammetric polymerization.³ The monomeric thieno[3,4-*d*]thiazole unit **8** was obtained *via* a seven-step pathway and formation of the intermediate thiazole **3** (Scheme 3). As this polymer showed interesting conductivity values, Allard *et al.* decided to investigate the photovoltaic properties of copolymers using the thieno[3,4-*d*]thiazole unit.⁴ They used the same synthetic procedure but introduced an octyl side chain on position 2. The thieno[3,4-*d*]thiazole unit was then brominated at positions 4 and 6 with NBS and engaged in a Stille coupling with 2,6-bis(trimethyltin)-4,8-di-(ethylhexyloxy)benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]dithiophene. The main drawbacks of this synthetic strategy are that this

seven-step synthesis included a low-yielding step (formation of dihydrothiophene **6**; yield=18% for R=C₈H₁₇) and furthermore, the chain length must be decided in the first step so that later structural modification would be difficult.



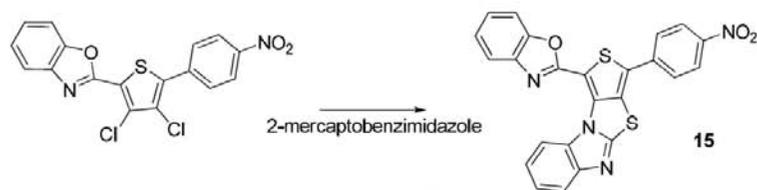
Scheme 3

Uy *et al.* developed an improved synthesis of thieno[3,4-*d*]thiazole unit *via* a four-step high-yielding procedure starting with 3,4-dibromothiophene **9** and using a Cu-catalyzed cyclization of thioamide **12** to form the thieno[3,4-*d*]thiazole core (Scheme 4).⁵ The promising results obtained in photovoltaic studies demonstrated the benefits of backbone modification and the great potential of thieno[3,4-*d*]thiazole in the design of new polymers for organic photovoltaics.



Scheme 4

Finally, *c*-hetero-fused thiophene derivative **15** was obtained starting from a properly substituted 3,4-dichlorothiophene by a condensation with 2-mercaptobenzimidazole in presence of sodium carbonate in refluxing DMF (Scheme 5).⁶

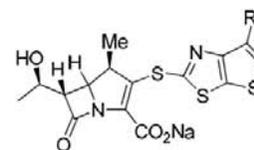


Scheme 5

2.2. Thieno[3,2-*d*]thiazoles

This isomer is much more described than thieno[3,4-*d*]thiazole and its synthesis is usually performed starting from thiophene.

This core has been included in compounds with potent anti-MRSA (methicillin-resistant staphylococcus aureus) activity (Scheme 6).⁷ Waddell *et al.* have indeed associated carbapenem moiety with several sulfur-linked aryls and tested their potency on a battery of microorganisms. Compounds **16** with a thieno[3,2-*d*]thiazole as aryl substituent presented a Minimum Inhibitory Concentration of 2 µg/mL on MRSA (*vs.* MIC (Imipenem)=64 µg/mL).

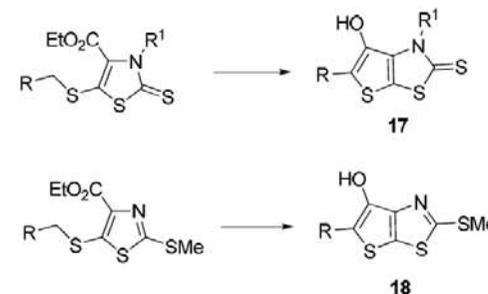


16 R = CO₂Me or CH₂OH

Scheme 6

2.2.1. Synthesis starting from thiazole

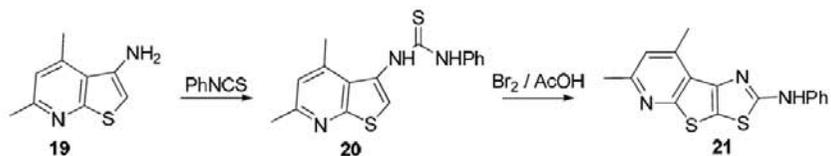
There are only few reports on the synthesis of thieno[3,2-*d*]thiazole starting from thiazole. Thienothiazolinethiones **17** and thienothiazoles **18** have been obtained by cyclocondensation reaction of ethyl (alkylthio)dihydrothioxo- or (methylthio)thiazolecarboxylates, respectively (Scheme 7).⁸ In the same way, 5-chloro-2-phenyl-thiazole-4-carboxaldehyde was condensed with thioglycolic acid to lead to 2-phenylthieno[3,2-*d*]thiazole-5-carboxylic acid.⁹



Scheme 7

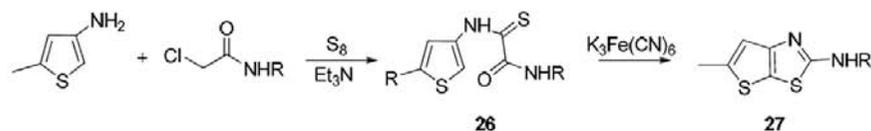
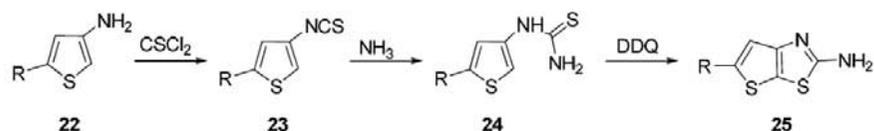
2.2.2. Synthesis starting from thiophene

The main precursors of thieno[3,2-*d*]thiazoles are 3-aminothiophenes. Thiocyanation of 3-aminothiophene with ammonium thiocyanate and subsequent cyclization allowed the formation of thieno[3,2-*d*]thiazoles.^{10,11} 3-Aminothiopheno[2,3-*b*]pyridine **19** was converted into diarylthiourea **20** by reaction with phenylisothiocyanate. This intermediate was then cyclized in thieno[3,2-*d*]thiazole **21** by Br₂ (Scheme 8).¹² Grehn *et al.* have applied the same methodology using benzoylisothiocyanate giving 2-acylaminothieno[2,3-*d*]thiazole.¹³



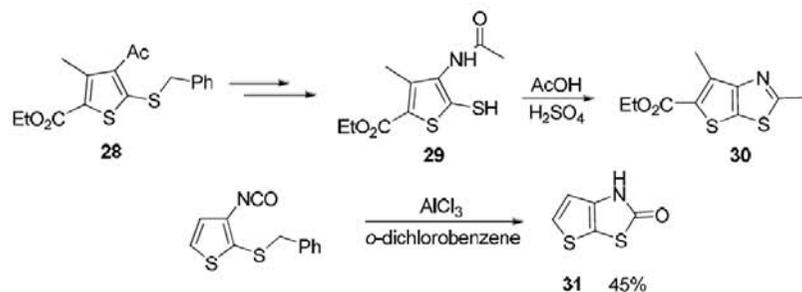
Scheme 8

Revelant *et al.* have transformed 5-substituted-3-aminothiophenes into isothiocyanates **23** and then into primary thioureas **24** which were cyclized in 2-aminothieno[3,2-*d*]thiazoles **25** thanks to DDQ (Scheme 9).¹⁴ Another convenient procedure is the cyclization of monothiooxamides **26** with potassium hexacyanoferrate $K_3Fe(CN)_6$. The monothiooxamides could be easily synthesized by reaction between chloroacetamides and a solution of elemental sulfur and aminothiophenes in amines (Scheme 9).^{15,16}



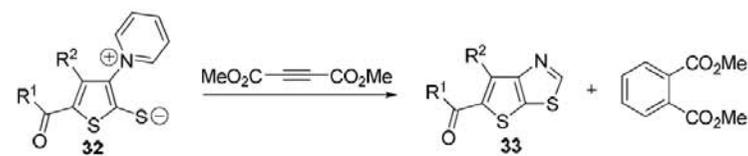
Scheme 9

Beckmann rearrangement of oxime derivative from compound **28**, followed by debenzoylation of the resulting acetamido-compound with $AlCl_3$ in benzene gave ethyl 4-acetamido-5-mercapto-3-methylthiophen-2-carboxylate **29**. Treatment of this intermediate with $AcOH-H_2SO_4$ gave thieno[3,2-*d*]thiazole **30** in 87% yield.¹⁷ Ortho-substituted thienyl isocyanates gave thienothiazolinones **31** by thermal rearrangement in presence of $AlCl_3$ (Scheme 10).¹⁸



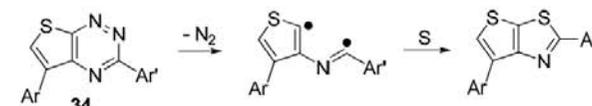
Scheme 10

Reaction of 5-acyl-3-(1-pyridinio)thiophene-2-thiolates **32** with dimethyl acetylenedicarboxylate in refluxing xylene afforded the corresponding 2-unsubstituted 5-acylthieno[3,2-*d*]thiazoles **33** in 25–69% yields together with dimethyl phthalate as another fragmentation product (Scheme 11).¹⁹



Scheme 11

Finally, thieno[3,2-*d*]thiazole has also been isolated as a product of gas-phase thermolysis of thieno[3,2-*e*][1,2,4]triazine **34** together with benzonitrile, isothiazole, pyrimidine and benzothieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives.²⁰ A mechanism for the formation of this heterocycle (isolated in 10% yield) was proposed, which included an initial extrusion of N_2 to give a diradical species (Scheme 12).



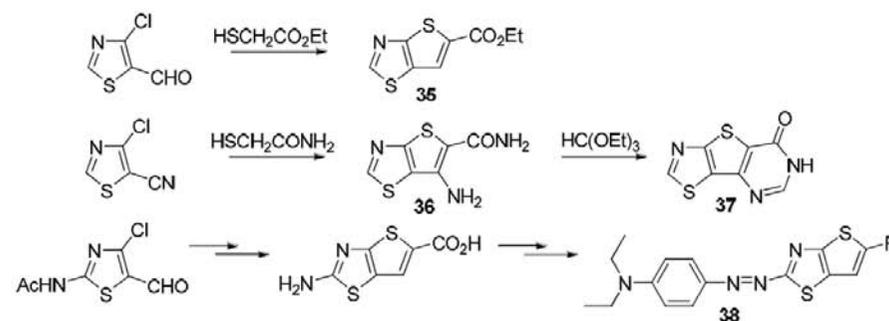
Scheme 12

2.3. Thieno[2,3-*d*]thiazoles

This isomer is much more described than the two others (SciFinder search: 2685 molecules and 87 references for its preparation) and was especially studied by Russian groups in the seventies and eighties due to its applications in dyes. Most of the synthetic pathways correspond to the formation of a thiazole ring on the thiophene scaffold and only few strategies start from thiazole. The thieno[2,3-*d*]thiazole was also reported in one occasion as a product of thermolysis of thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazine.²¹

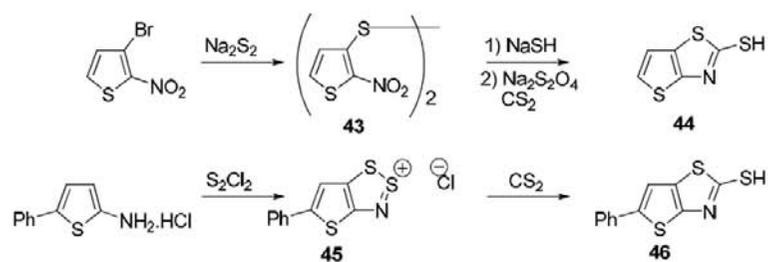
2.3.1. Synthesis starting from thiazole

Ahtmani *et al.* described the synthesis of ethyl thieno[2,3-*d*]thiazole-5-carboxylate **35** in 52% yield by reaction of 4-chlorothiazole-5-carbaldehyde with ethyl-2-mercaptoacetate (Scheme 13).²² The same year, they reported the formation of thiazolo[4',5':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine **37** via the 6-aminothieno[2,3-*d*]thiazole-5-carboxamide **36**.²³ Using the same type of pathway, organic dyes **38** of potential interest for non-linear optical applications were prepared by annelation of a thiophene ring to a thiazole core.²⁴



Scheme 13

monochloride S_2Cl_2 to give intermediate **45** which was then heated with carbon disulfide in alkaline aqueous alcoholic medium (Scheme 17).³⁵



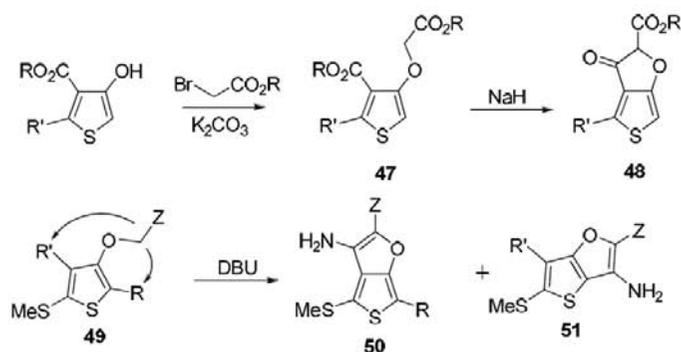
Scheme 17

More recently, Zavarzin developed a method starting from 2-aminothiophenes *via* cyclization of monothiooxamides as he has previously done for thieno[3,2-*d*]thiazoles.³⁶

3. Thienofurans

3.1. Thieno[3,4-*b*]furans

As for thieno[3,4-*d*]thiazole, thieno[3,4-*b*]furan is the least described isomer of thienofurans (a SciFinder structure's search gave 64 molecules and 29 references). Moreover, as for thieno[3,4-*d*]thiazoles, the main application of thieno[3,4-*b*]furans takes place in organic semiconductors. In this growing field of organic semiconductors, thiophene-based fused heterocyclic materials play an important role. Indeed, they display promising optical and electrical properties for use in electrochromics, organic light-emitting diodes (OLEDs) and organic photovoltaics (OPVs). Thieno[3,4-*b*]furans are notable monomers as they can be used in the preparation of intrinsically conducting, low band gap polymers.³⁷ This potential application explains the renewed interest for this moiety, as we will see later.

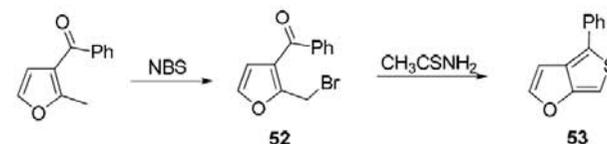


Scheme 18

Thieno[3,4-*b*]furans are mostly synthesized from furans and there are only few reports on synthesis starting from thiophenes. Banks *et al.* treated a variety of 3-hydroxythiophenes with alkyl bromoacetates and they obtained the 3-alkoxy derivatives **47** in good to excellent yields. Thieno[3,4-*b*]furans **48** were then

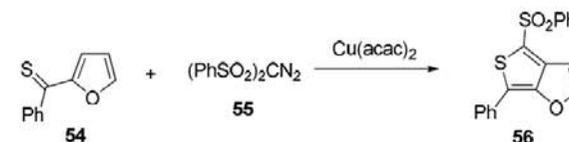
synthesized by a Dieckmann condensation (Scheme 18) and existed predominantly in either keto or enol form dependent upon the nature of substitution on the thiophene ring.³⁸ Gadais *et al.* have shown that Thorpe-Ziegler condensation on polysubstituted 3-*O*-alkylated thiophenes **49** could lead either to 3-aminothieno[3,4-*b*]furans **50** or to 3-aminothieno[3,2-*b*]furans **51** depending on the position of the nitrile group (Scheme 18).³⁹

2-Methyl-3-benzoylfuran was brominated with NBS and the resulting bromo derivative **52** was reacted with thioacetamide to give 1-phenylthieno[3,4-*b*]furan **53** (Scheme 19).^{40,41} The same methodology was also used on aryl 3-methyl-2-benzo[*b*]furyl ketones⁴² and aryl 2-methyl-3-benzo[*b*]furyl ketones⁴³ and allowed formation of thieno[3,4-*b*]benzofurans.



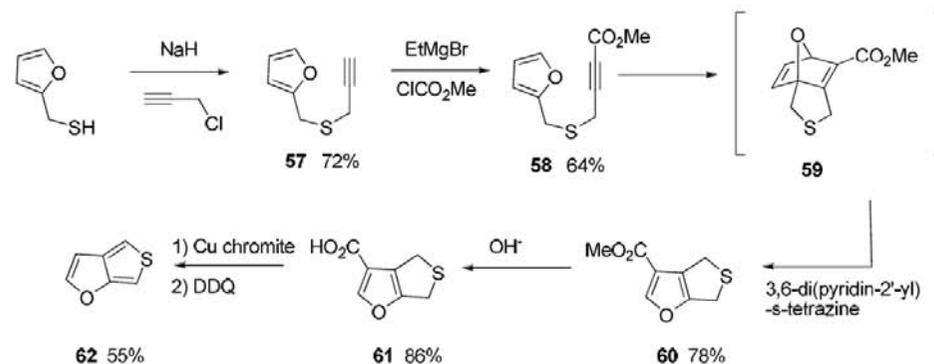
Scheme 19

A new method for the synthesis of thieno[3,4-*b*]furans was described in 1995 by Saito and co-workers.⁴⁴ Aryl heteroaryl thioketones **54** were reacted with carbene precursor bis(arylsulfonyl) diazomethane **55** (Scheme 20).



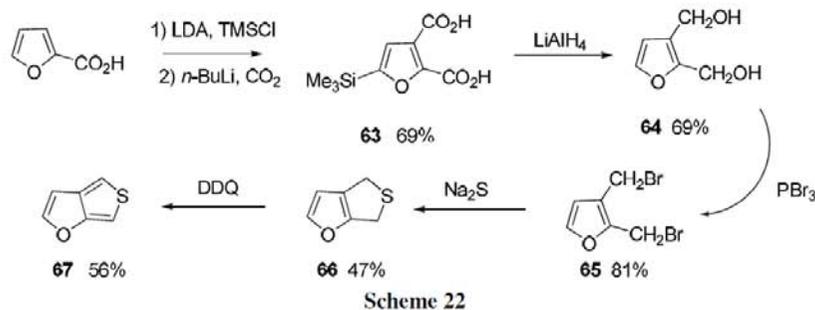
Scheme 20

Unsubstituted thieno[3,4-*b*]furan **62** has been prepared by a route involving as the key step the intramolecular Diels-Alder addition between a furan and a pendant acetylenic ester **58** and the subsequent retro-Diels-Alder fragmentation of the adduct **59**, induced by 3,6-di(pyridin-2'-yl)-*s*-tetrazine (Scheme 21).⁴⁵



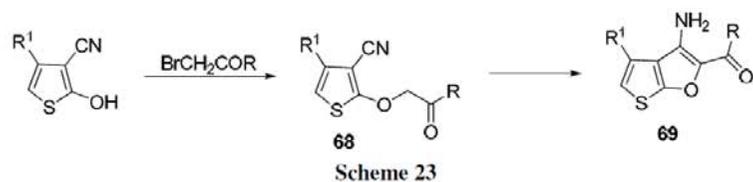
Scheme 21

Kumar *et al.* used the same synthetic pathway with very little modifications to gain access to unsubstituted thieno[3,4-*b*]furan monomer and then prepared electrochemically poly(thieno[3,4-*b*]furan).⁴⁶ This new optically transparent, near-infrared-absorbing low energy gap conjugated polymer showed promising attributes for photovoltaics. However, its reported synthesis used some expensive chemicals such as 3,6-di(pyridine-2'-yl)-s-tetrazine which makes the polymer thereof more costly. In 2010, Dey *et al.* developed a new multi-step synthesis of unsubstituted thieno[3,4-*b*]furan starting from inexpensive furan-2-carboxylic acid (Scheme 22).³⁷



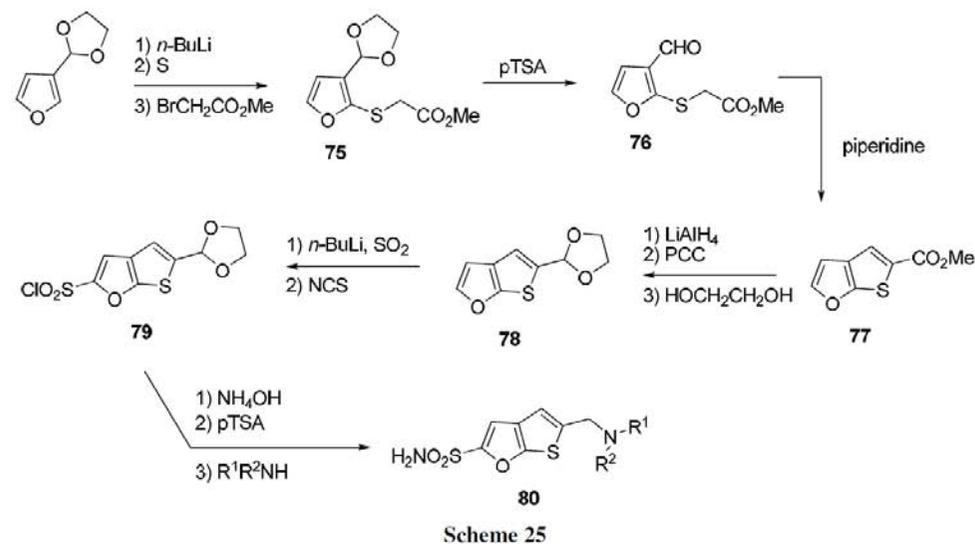
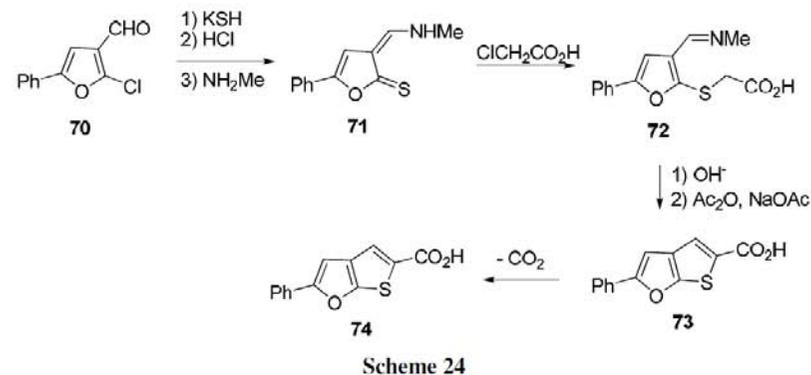
3.2. Thieno[2,3-*b*]furans

Thieno[2,3-*b*]furans are more described (SciFinder search returned 103 molecules and 28 references) and they have been mostly synthesized starting from furans; there's only one report starting from thiophenes. 2-Hydroxythiophene-3-carbonitriles were alkylated with bromoacetates and the *O*-alkylated intermediates **68** underwent a Thorpe-Ziegler cyclization to give thieno[2,3-*b*]furan **69** in low yields (Scheme 23).⁴⁷



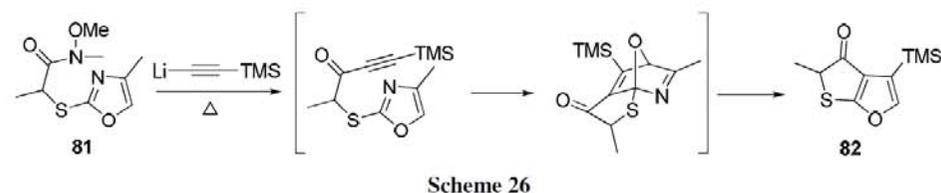
2-Phenylthieno[2,3-*b*]furan **74** was synthesized in 20% yield in five steps from 2-chloro-5-phenyl-3-furancarbaldehyde **70**. The latter compound was treated with KSH, HCl and methylamine to give amino derivative **71** which was then reacted with chloroacetic acid. Cyclization of **72** in thienofuran **73** was realized using Ac₂O-NaOAc (Scheme 24).⁴⁸

Hartman *et al.* reported the preparation of 5-substituted thieno[2,3-*b*]furan-2-sulfonamides **80** starting from 3-furancarbaldehyde in several steps. The key step was the cyclization of furan **76** under Knoevenagel conditions to give the bicyclic moiety **77** in 61% yield (Scheme 25).⁴⁹ Further functional transformations on ester group and introduction of the sulfonamide group on 2-position allowed the formation of the desired compounds which were then evaluated as Carbonic Anhydrase II inhibitors.⁵⁰ In particular, compound **80** with R¹=H and R²=Me displayed nanomolar potency *in vitro* for CA II inhibition, high water solubility in pH 5.2 buffer and extensive binding to ocular pigment.

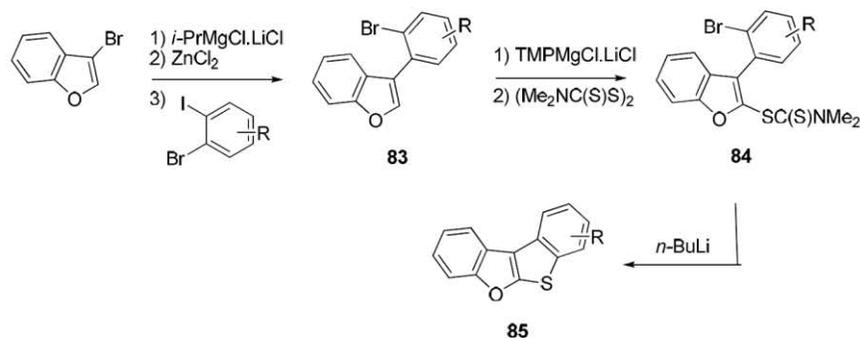


The same kind of methodology was performed in the benzofuran series by Litvinov and co-workers. 2-Bromo-3-benzofuraldehyde was successively treated with sodium hydrosulfide, ethyl chloroacetate and sodium ethoxide to allow the formation of thienobenzofuran.⁵¹

Selnick and Brookes used a Diels-Alder/retro-Diels-Alder sequence on oxazoles to gain access to fused furan derivatives. In particular, compound **82** was obtained in 81% yield starting from oxazole **81** (Scheme 26).⁵²



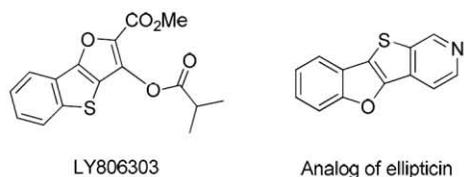
Recently, benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]benzofurans **85** were obtained starting from readily available halosubstituted dithiocarbamates **84**. The biaryls **83** were synthesized *via* a Br/Mg exchange carried out with *i*-PrMgCl.LiCl, followed by a transmetalation with ZnCl₂ and finally a Negishi cross-coupling (Scheme 27).⁵³



Scheme 27

3.3. Thieno[3,2-*b*]furans

Thieno[3,2-*b*]furans have been synthesized starting either from thiophenes or from furans but also by total construction of the two heterocyclic moieties (it's the most reported isomer with 708 molecules and 72 references in SciFinder). Some of those derivatives have been reported for their biological activities such as methyl 3-(2-methyl-1-oxopropoxy)[1]benzothieno[3,2-*b*]furan-2-carboxylate LY806303, described as a selective inhibitor of thrombin.⁵⁴ This thieno[3,2-*b*]furan scaffold was also introduced in biheterocyclic analogs of ellipticine (Scheme 28).⁵⁵

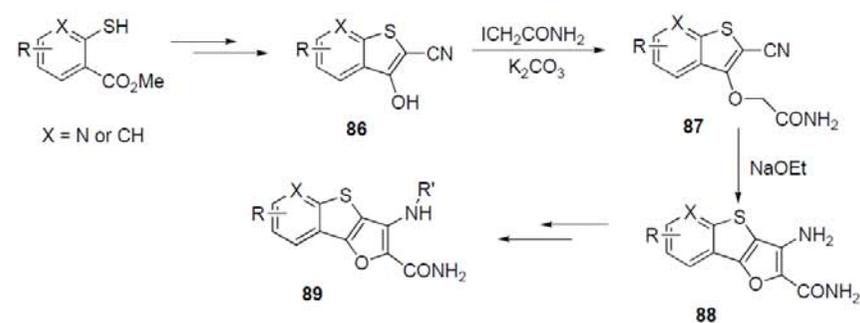


Scheme 28

3.3.1. Synthesis starting from hydroxythiophenes

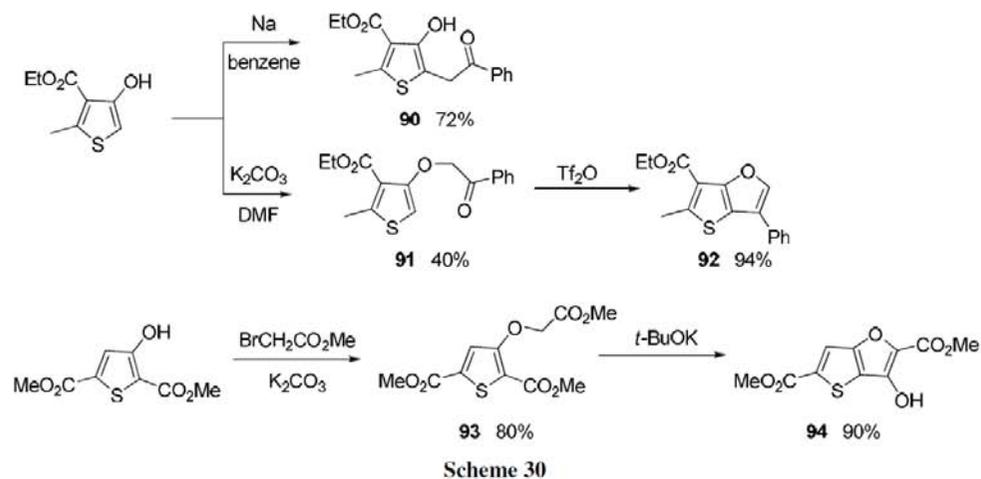
Thieno[3,2-*b*]furans could be prepared by a Thorpe-Ziegler cyclization of 3-hydroxy-2-thiophene-carbonitriles with high yields, as described by Gewald *et al.*⁴⁷ This methodology was also used recently on polysubstituted 3-hydroxythiophenes to lead to trisubstituted 3-aminothieno[3,2-*b*]furans; cyclization was this time performed in the presence of 1,8-diazabicycloundec-7-ene (DBU).³⁹ Benzothieno[3,2-*b*]furan and furo[2',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives **89** were also synthesized using a similar method from 3-hydroxybenzo[*b*]thiophene-2-carbonitriles **86** (X=CH₂) and 3-hydroxythieno[2,3-*b*]pyridines **86** (X=N), respectively (Scheme 29). Those compounds were successively alkylated with halogenoacetamide and cyclized in presence of sodium ethoxide to give derivatives **88**. The final compounds were evaluated for

their inhibition potential on IKK β kinases and benzothieno[3,2-*b*]furancarboxamide **89** (X=CH₂, R=H and R'=CONH₂) displayed potent inhibitory activity (IC₅₀=45 nM).⁵⁶



Scheme 29

Access to hydroxythieno[3,2-*b*]furans starting from 3-hydroxythiophene-2-carboxylates required harder conditions to perform the Dieckmann condensation. Moreover, it has been shown that a competition may exist between *O*- and *C*-alkylation during the synthesis of 3-*O*-alkylated thiophenes.⁵⁷ Krayushkin *et al.* have demonstrated that the direction of the reaction depends on the structure of the starting hydroxythiophene, the nature of the alkylating agent and the base employed but also on the polarity of the solvent. In benzene and ethanol, *C*-alkylation products were exclusively obtained while *O*-alkylated derivatives were isolated using DMF or acetonitrile (Scheme 30).⁵⁸ Cyclization of 3-*O*-alkylated thiophenes can occur on the ester group in presence of sodium ethoxide or potassium *tert*-butoxide to give 3-hydroxythieno[3,2-*b*]furan **94**⁵⁹ or trifluoromethanesulfonic anhydride may be used to obtain thieno[3,2-*b*]furan **92**.^{60,38}

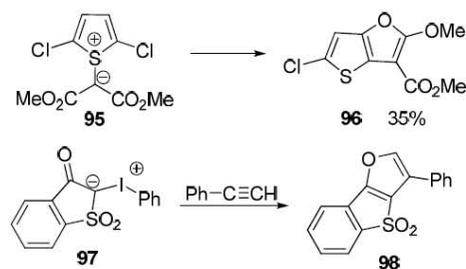


Scheme 30

Similar reaction was conducted on 3-[(methoxycarbonyl)methoxy]benzo[*b*]thiophen-2-carboxylate to give [1]benzothieno[3,2-*b*]furan *via* cyclization with alkoxide.^{61,62}

3.3.2. Synthesis starting from thiophenes

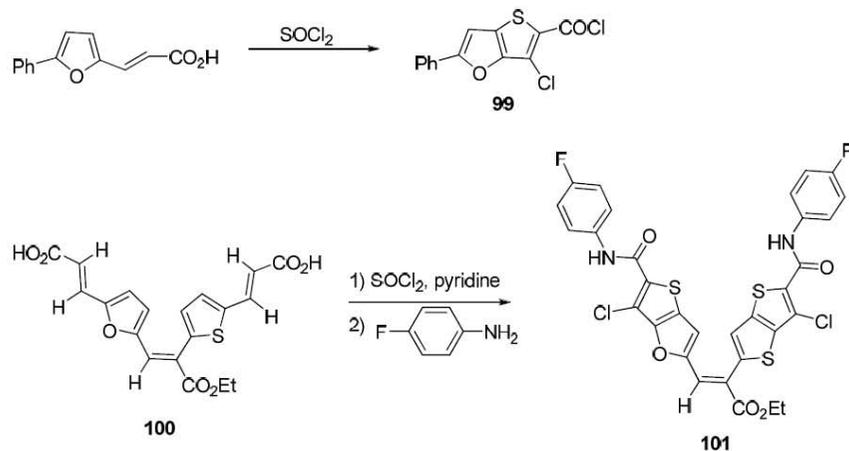
Some other less common ways of synthesis were also described. For example, thermolysis of 2,5-dichlorothiophenium bismethoxycarbonylmethylide **95** in the absence of transition metal catalysts led to a novel eliminative rearrangement resulting in the formation of methyl 5-chloro-2-methoxythieno[3,2-*b*]furan-3-carboxylate **96** (Scheme 31).⁶³ 2,3-Dihydro-2-phenyliodonium-3-oxobenzo[*b*]thiolenide-1,1-dioxide **97** was reacted with phenylacetylene to give **98** in 34% yield (Scheme 31).⁶⁴



Scheme 31

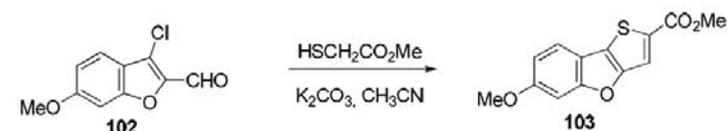
3.3.3. Synthesis starting from furans

Many syntheses involved the cyclization of acrylic acid derivatives as a key step. Thus, reaction of furylpropenoic acids with thionyl chloride in presence of triethylbenzylammonium chloride was first described in 1986 by Kralovicova *et al.* and allowed the formation of 2-arylthieno[3,2-*b*]furan-5-carboxylic acid chloride **99** (Scheme 32).⁶⁵ 3,5-Dichloro-*N,N'*-(*p*-chlorophenyl)dithieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]furan-2,6-carboxamide was synthesized along the same pathway.⁶⁶ A double cyclization of (*Z*)-3-[5-(2-carboxy)ethenyl]-2-[5-(2-carboxy-ethenyl)-(2-thienyl)]acrylate **100** with SOCl₂ in the presence of a catalytic amount of pyridine afforded 3-chloro-5-[2-ethoxycarbonyl-2-[3'-chlorocarbonyl-5'-thieno[3,2-*b*]thienyl]ethenyl]-thieno[3,2-*b*]furan-2-carboxamide in 35% yield, which was successfully converted into the corresponding dianilide **101**.⁶⁷



Scheme 32

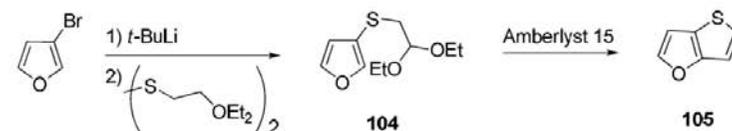
Sekhar *et al.* described the condensation of methyl thioglycolate on 3-chlorobenzo[*b*]furan-2-carbaldehyde **102** in presence of potassium carbonate and subsequent cyclization to give condensed thienofuran derivative **103** (Scheme 33).⁶⁸ The same reaction was conducted on 3-chloro-naphtho[2,3-*b*]furan-2-carbaldehyde and allowed the formation of naphtho[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]furan.⁶⁹



Scheme 33

Thieno[3,2-*b*]benzofuran derivatives were synthesized starting from benzo[*b*]furan-3(2*H*)-one or benzo[*b*]furan-2-carbaldehyde.⁷⁰ Their mesomorphic properties were investigated and those derivatives could constitute ferroelectric liquid crystals.^{71,72}

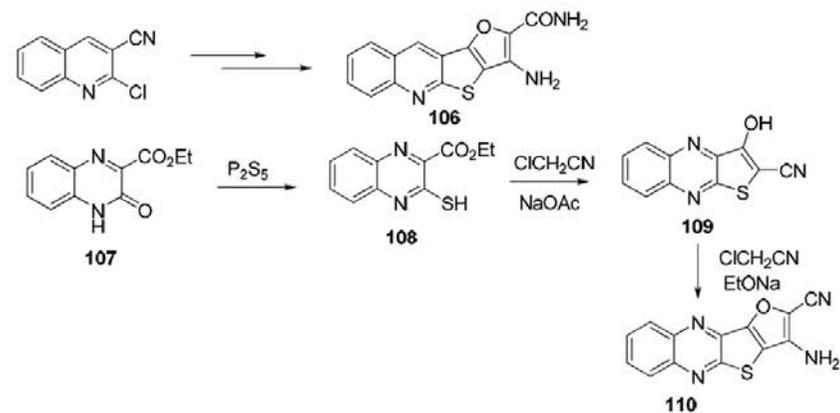
Recently, an optimized synthetic methodology which allowed efficient and scalable access to the important fused-ring heterocycle thieno[3,2-*b*]thiophene and the first reported isolation of unsubstituted thieno[3,2-*b*]furan **105** was presented by Hensler *et al.* (Scheme 34).⁷³ 3-Bromofuran was converted into **104** by action of *tert*-butyl lithium followed by quenching with 1,2-bis(2,2-diethoxyethyl)disulfide. Cyclization to **105** was performed using Amberlyst 15 in THF in 35% yield.



Scheme 34

3.3.4. Synthesis with construction of the two heterocycles

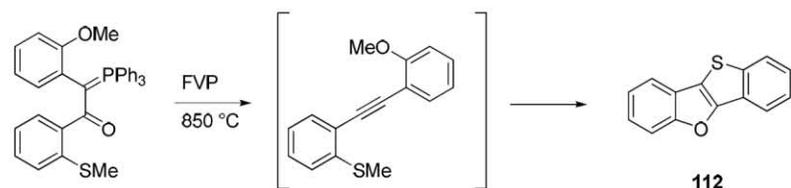
Furothienoquinoline **106** was obtained from 2-chloroquinoline-3-carbonitrile by thiation, followed by two cyclocondensation reactions with chloroacetonitrile (Scheme 35).⁷⁴



Scheme 35

The thiation of ethyl (quinoxalin-2(1*H*)-one)-3-carboxylate **107** using P₂S₅ in dry pyridine resulted in the formation of thioxo derivative **108** which was then condensed with chloroacetonitrile in refluxing ethanol and in presence of sodium acetate to give 2-cyano-3-hydroxythieno[2,3-*b*]quinoxaline **109**. Condensation of the latter compound with chloroacetonitrile in presence of sodium ethoxide allowed a Thorpe-Ziegler cyclization and the formation of 3-amino-2-cyanofuro[2',3':4,5]thieno[2,3-*b*]quinoxaline **110** (Scheme 35).⁷⁵

Benzothieno[3,2-*b*]benzofuran **112** was prepared for the first time by a tandem radical cyclization in the flash vacuum pyrolysis of (benzoyl)benzylidenetriphenylphosphorane **111**. In a first time, flash vacuum pyrolysis resulted in extrusion of Ph₃PO to give substituted diphenylacetylene and then produced a mixture of **112** (20%) and 2-phenylbenzo[*b*]thiophene (20%) (Scheme 36).⁷⁶ The same reaction was realized later on methylthiopyridinyl (triphenylphosphoranylidene)aryl ketones to give benzofuro[2',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine.⁷⁷



Scheme 36

4. Conclusion

Thienothiazoles and thienofurans are always under current interest both in syntheses and applications as there are still new papers about those scaffolds. In this review, we have summarized and classified the main access to the different isomers of those two scaffolds.

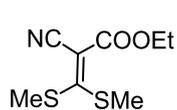
References

- Shafiee, A.; Mazloumi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1455–1457.
- Shafiee, A.; Shafaati, A.; Habibi-Khameneh, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 709–711.
- Kim, I. T.; Lee, J. H.; Lee, S. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2511–2513.
- Allard, N.; Beaupre, S.; Aich, B. R.; Najari, A.; Tao, Y.; Leclerc, M. *Macromolecules* **2011**, *44*, 7184–7187.
- Uy, R.; Yang, L. Q.; Zhou, H. X.; Price, S. C.; You, W. *Macromolecules* **2011**, *44*, 9146–9154.
- Rangnekar, D. W.; Mavlanekar, S. V. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1449–1451.
- Waddell, S. T.; Ratcliffe, R. W.; Szumiloski, S. P.; Wildonger, K. J.; Wilkening, R. R.; Blizzard, T. A.; Huber, J.; Kohler, J.; Dorso, K.; Rose, E. S.; Sundelof, J. G.; Hammond, G. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1427–1432.
- Augustin, M.; Dolling, W.; Kindt, P. Z. *Chem.* **1990**, *30*, 18–19.
- Kvitko, I. Y.; Khozeeva, R. V.; Fedorova, N. S.; Smirnova, V. A.; El'tsov, A. V. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1979**, *4*, 474–476.
- Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *21*, 1797–1800.
- Paulmier, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, 3–4.
- Moneam, M. I. A.; El-Dean, A. M. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 2639–2651.
- Grehn, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 81–87.

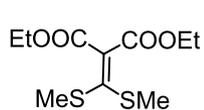
- Revelant, G.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9352–9357.
- Yarovenko, V. N.; Smirnova, N. G.; Bulgakova, V. N.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1161–1163.
- Zavarzin, I. V.; Yarovenko, V. N.; Shirokov, A. V.; Smirnova, N. G.; Es'kov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Arkivoc* **2003**, *xiii*, 205–223.
- Clarke, K.; Fox, W. R.; Scrowston, R. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1029–1037.
- Jilale, A.; Decroix, B.; Morel, J. *Chemica Scripta* **1987**, *27*, 423–428.
- Takehi, A.; Suga, H.; Okumura, Y.; Nishi, T. *Heterocycles* **2010**, *81*, 175–184.
- Ibrahim, Y. A.; Al-Awadi, N. A.; Ibrahim, M. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9121–9130.
- Al-Awadi, H.; Ibrahim, M. R.; Al-Awadi, N. A.; Ibrahim, Y. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12948–12953.
- Athmani, S.; Farhat, M. F.; Iddon, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 973–977.
- Athmani, S.; Iddon, B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7689–7702.
- Costa, S. P. G.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Kirsch, G.; Griffiths, J. *An. Quim. Int. Ed.* **1998**, *94*, 186–188.
- Omar, M. T.; El-Aasar, N. K.; Saied, K. F. *Synthesis* **2001**, 413–418.
- Abramenko, P. I.; Zhiryakov, V. G. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1970**, 1624–1625.
- Abramenko, P. I.; Zhiryakov, V. G. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1976**, 1039–1041.
- Abramenko, P. I.; Zhiryakov, V. G. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1977**, 1495–1498.
- Pinkin, L. D.; Dzyubenko, V. G.; Abramenko, P. I.; Shpileva, I. S. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1987**, 410–417.
- Gewald, K.; Hentsche, M.; Heikel, R. *J. Prakt. Chem.* **1973**, *315*, 539–548.
- (a) Astrakhantseva, N. I.; Zhiryakov, V. G.; Abramenko, P. I. *Zh. Vses. Khim. Ova* **1976**, *21*, 219. (b) Stanetty, P.; Dvorak, T.; Mihovilovic, M. D. *Arkivoc* **2001**, *ii*, 1128–1135.
- Paulmier, C.; Outurquin, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 113–119.
- Astrakhantseva, N. I.; Zhiryakov, V. G.; Abramenko, P. I. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1976**, 1355–1356.
- Astrakhantseva, N. I.; Zhiryakov, V. G.; Abramenko, P. I. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1975**, 1607–1608.
- Abramenko, P. I.; Ponomaryova, T. K.; Priklonskikh, G. I. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1979**, 477–480.
- Zavarzin, I. V.; Smirnova, N. G.; Yarovenko, V. N.; Krayushkin, M. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 137–139.
- Dey, T.; Navarathne, D.; Invernale, M. A.; Berghorn, I. D.; Sotzing, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2089–2091.
- Banks, M. R.; Barker, J. M.; Huddleston, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2223–2232.
- Gadai, C.; Hesse, S.; Kirsch, G. *Synthesis* **2012**, *44*, 2964–2968.
- Shafiee, A.; Sattari, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 227–231.
- Shafiee, A.; Ebrahimzadeh, M. A.; Shahbazi, J.; Hamedpanah, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 71–75.
- Shafiee, A.; Behnam, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 589–592.
- Grinev, A. N.; Zotova, S. A.; Anisimova, O. S.; Gololobova, T. M. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1983**, 178–180.
- Saito, T.; Kikuchi, H.; Kondo, A. *Synthesis* **1995**, 87–91.
- Moursoundis, J.; Wege, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3045–3048.
- Kumar, A.; Bokria, J. G.; Buyukmumcu, Z.; Dey, T.; Sotzing, G. A. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7098–7108.
- Gewald, K.; Bellmann, P. *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 457–462.
- Kvitko, I. Y.; Sokolova, N. B.; Efros, L. S. *Khim. Geterotsikl. Soedinenii* **1973**, 715–716.
- Hartman, G. D.; Halczenko, W.; Prugh, J. D.; Williams, T. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 679–682.

50. Hartman, G. D.; Halczenko, W.; Prugh, J. D.; Smith, R. L.; Sugrue, M. F.; Mallorga, P.; Michelson, S. R.; Randall, W. C.; Schwam, H.; Sondey, J. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3027–3033.
51. Litvinov, V. P.; Mortikov, V. Y.; Vaisburg, A. F. *Russ. Chem. Bull.* **1990**, *39*, 360–365.
52. Selnick, H. G.; Brookes, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6607–6610.
53. Kienle, M.; Unsinn, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4751–4754.
54. Sall, D. J.; Berry, D. R.; Coffman, W. J.; Craft, T. J.; Denney, M. L.; Giffordmoore, D. S.; Kellam, M. L.; Smith, G. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1025–1028.
55. Jarkas, N.; Kirsch, G.; Seck, P. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3*, 65–72.
56. Sugiyama, H.; Yoshida, M.; Mori, K.; Kawamoto, T.; Sogabe, S.; Takagi, T.; Oki, H.; Tanaka, T.; Kimura, H.; Ikeura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 613–624.
57. Gronowitz, S.; Hornfeldt, A. B. *Thiophene and its Derivatives In The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley & Sons: New York, 1986; Vol. 44, part 3.
58. Krayushkin, M. M.; Shirinian, V. Z.; Nikalin, D. M.; Shimkin, A. A. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 631–634.
59. Hergue, N.; Mallet, C.; Touvron, J.; Allain, M.; Leriche, P.; Frere, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2425–2428.
60. Shirinian, V. Z.; Shimkin, A. A.; Tipikin, S. N.; Krayushkin, M. M. *Synthesis* **2009**, 3803–3806.
61. Svoboda, J.; Nic, M.; Palecek, J. *Collect. Czech. Chem. Com.* **1993**, *58*, 2983–2986.
62. Svoboda, J.; Nic, M.; Palecek, J. *Collect. Czech. Chem. Com.* **1993**, *58*, 592–599.
63. Gillespie, R. J.; Murrayrust, J.; Murrayrust, P.; Porter, A. E. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 366–367.
64. Hadjarapoglou, L.; Schank, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6673–6676.
65. Kralovicova, E.; Krutosikova, A.; Kovac, J. *Collect. Czech. Chem. Com.* **1986**, *51*, 1685–1691.
66. Karminskizamola, G. M.; Malesevic, M.; Bajic, M.; Golja, G. *Croat. Chem. Acta* **1993**, *65*, 847–849.
67. Pavlicic, D.; Koruznjak, J. D.; Banic-Tomusic, Z.; Karminski-Zamola, G. *Molecules* **2002**, *7*, 871–884.
68. Sekhar, B. C.; Ramana, D. V.; Ramadas, S. R. *Sulfur Lett.* **1989**, *9*, 271–277.
69. Cagniant, P.; Briola, M. M.; Kirsch, G. *CR Acad. Sci. II C* **1977**, *285*, 21–24.
70. Vachal, P.; Pihera, P.; Svoboda, J. *Collect. Czech. Chem. Com.* **1997**, *62*, 1468–1480.
71. Cernovska, K.; Svoboda, J.; Stibor, I.; Glogarova, M.; Vanek, P.; Novotna, V. *Ferroelectrics* **2000**, *241*, 231–238.
72. Cernovska, K.; Kosata, B.; Svoboda, J.; Novotna, V.; Glogarova, M. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 987–996.
73. Henssler, J. T.; Matzger, A. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3144–3147.
74. Srivastava, R. P.; Neelima; Bhaduri, A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 219–222.
75. Moustafa, O. S.; El-Ossaily, Y. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, *49*, 107–112.
76. Aitken, R. A.; Bradbury, C. K.; Burns, G.; Morrison, J. J. *Synlett* **1995**, 53–54.
77. Aitken, R. A.; Garnett, A. N. *N. J. Chem.* **2009**, *33*, 2402–2404.

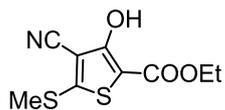
Liste des molécules



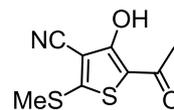
117



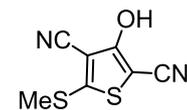
118



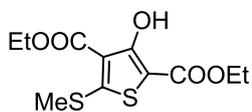
119



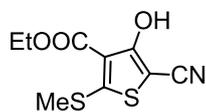
120



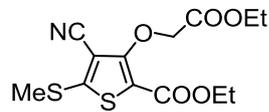
121



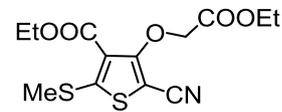
122



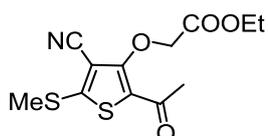
123



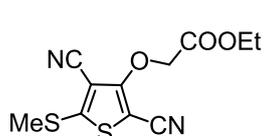
124



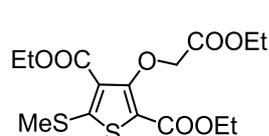
125



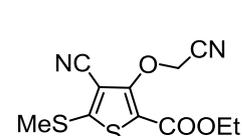
126



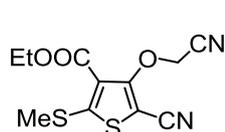
127



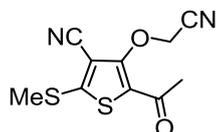
128



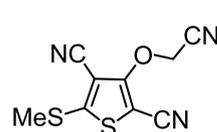
129



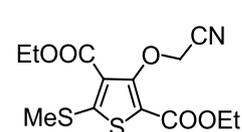
130



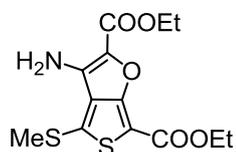
131



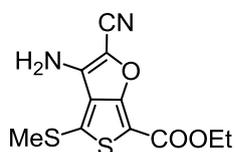
132



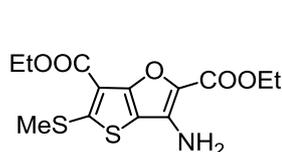
133



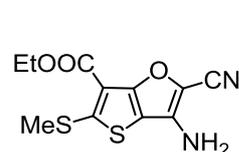
134



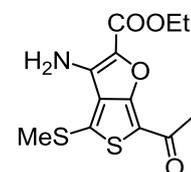
135



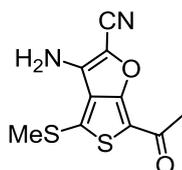
136



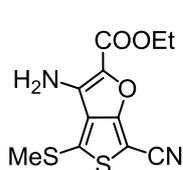
137



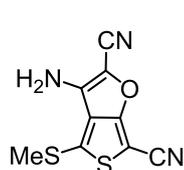
138



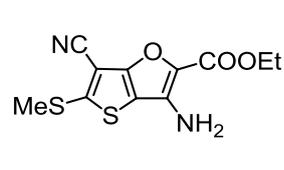
139



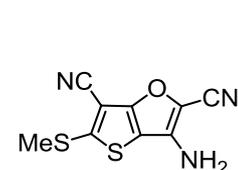
140



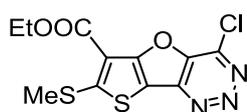
141



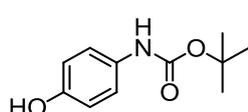
142



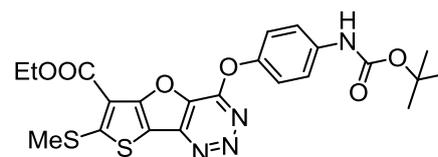
143



144

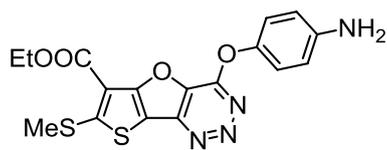


145

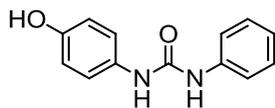


146

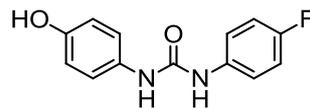
Liste des molécules



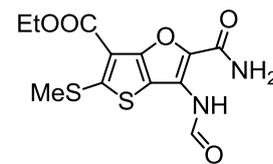
147



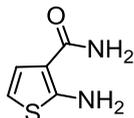
148



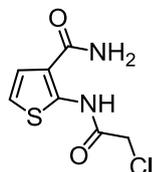
149



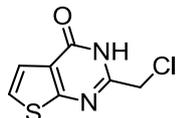
150



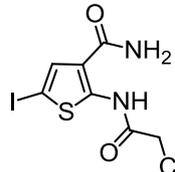
151



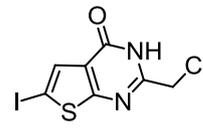
152



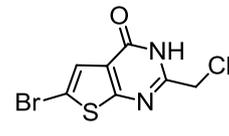
153



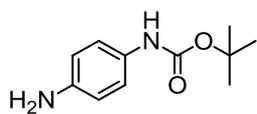
154



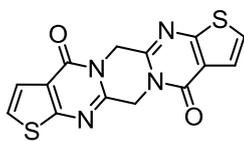
155



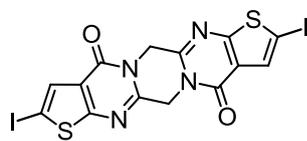
156



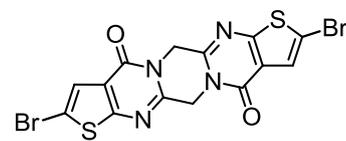
157



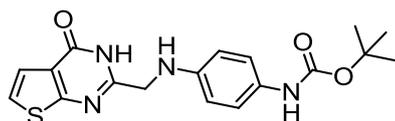
160



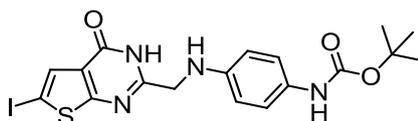
161



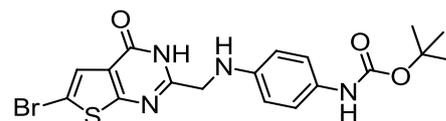
162



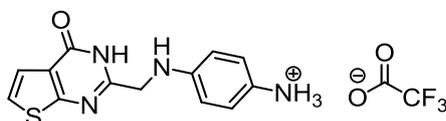
163



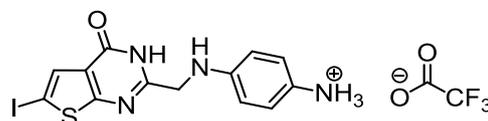
164



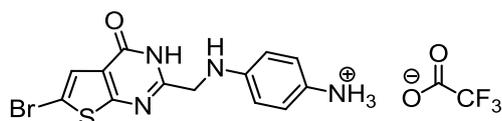
165



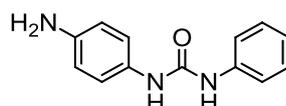
166



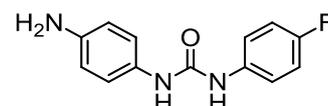
167



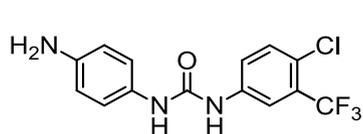
168



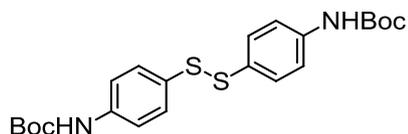
169



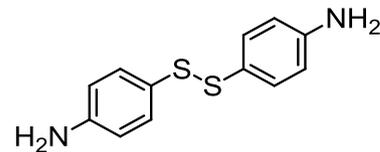
170



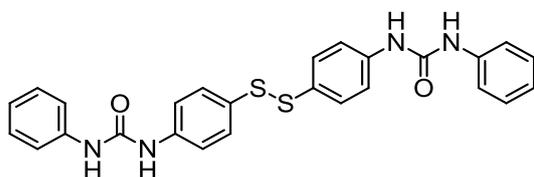
171



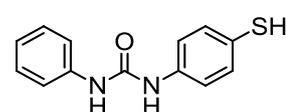
175



176

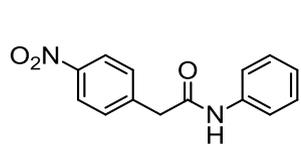


177

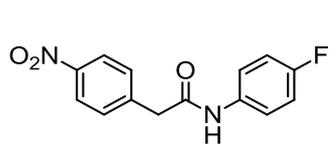


178

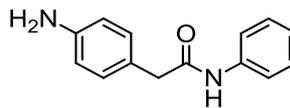
Liste des molécules



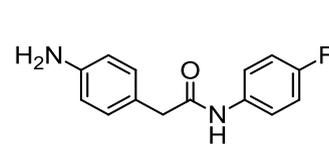
179



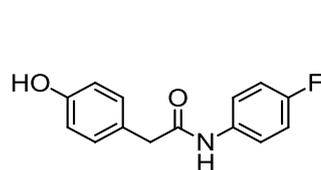
180



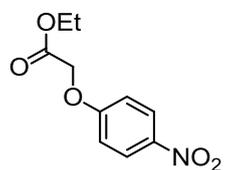
181



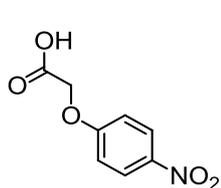
182



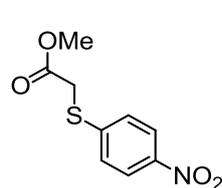
183



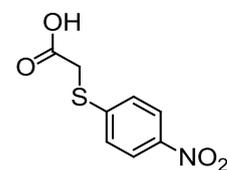
184



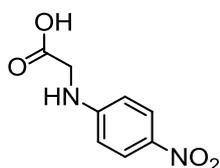
185



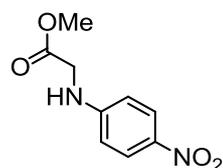
186



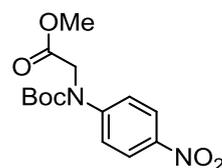
187



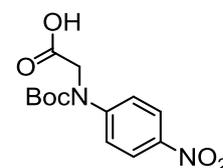
188



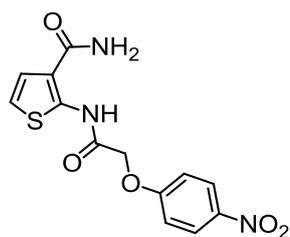
191



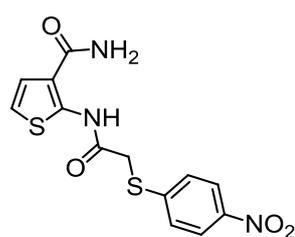
192



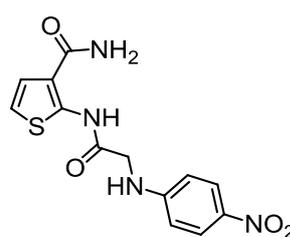
193



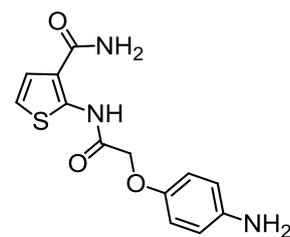
189



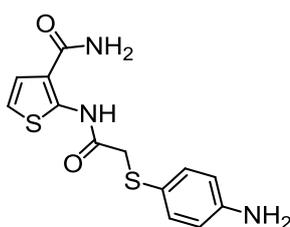
190



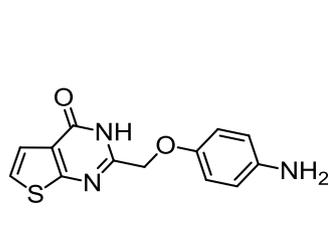
194



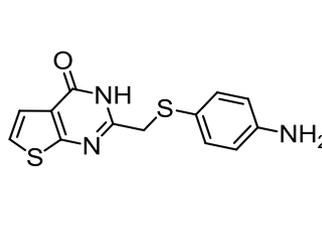
195



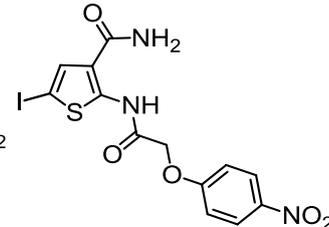
196



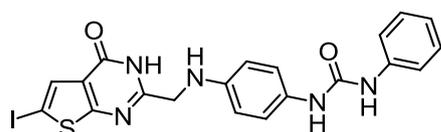
197



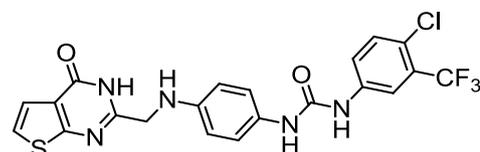
198



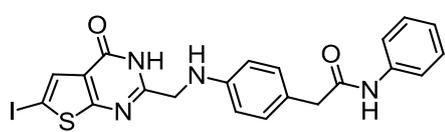
199



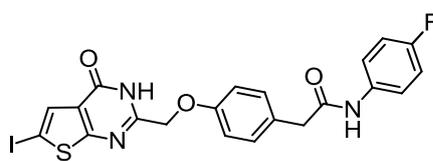
31



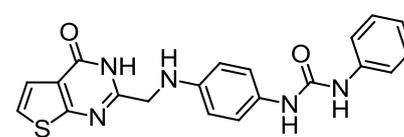
34



40

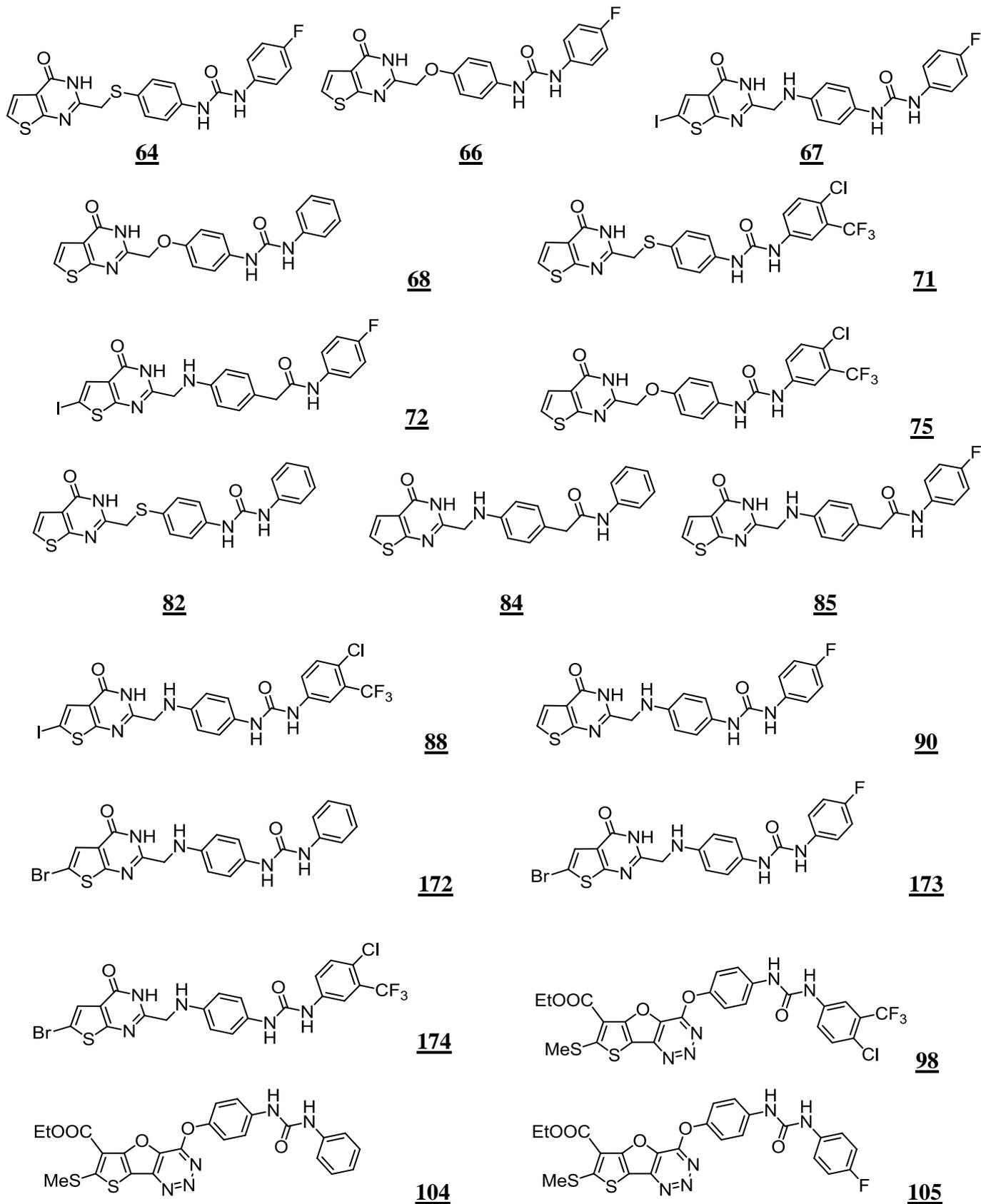


56



58

Liste des molécules



Les thiénoypyrimidinones et les thiénofuranes, respectivement bioisostères des quinazolinones et benzofuranes, sont considérés comme des structures prometteuses dans la conception de molécules bioactives, notamment des composés anti-angiogéniques. L'angiogenèse pathologique est l'un des événements majeurs dans le développement tumoral et métastatique du cancer. Une des stratégies thérapeutiques la plus étudiée repose donc sur la conception de petites molécules organiques susceptibles d'inhiber l'activité tyrosine kinase du récepteur VEGFR-2, un des acteurs clé du processus angiogénique. Dans ce contexte, nos travaux ont essentiellement porté sur la synthèse d'une nouvelle série de thiénoypyrimidinones et thiénofuranes fonctionnalisés à potentiel inhibiteur du VEGFR-2. Pour chacune des nouvelles structures, nous avons étudié, par 3D-QSAR, l'influence sur le potentiel biologique de différentes modulations structurelles (fonctionnalisations et isomérisation du noyau central, nature des groupements substituants de la chaîne latérale, et nature de l'hétéroatome de jonction). Puis, plusieurs stratégies de synthèse ont été élaborées et discutées afin de pouvoir préparer les molécules cibles. Pour accéder sélectivement à l'un des isomères du thiénofurane, nous avons mis au point une méthode de synthèse chimiosélective à partir de thiophènes 3-*O*-alkylés judicieusement fonctionnalisés. Ces composés peuvent ensuite être fonctionnalisés pour accéder aux molécules cibles. Parallèlement, la synthèse des thiéno[2,3-*d*]pyrimidinones a été abordée selon deux stratégies complémentaires : une voie de synthèse convergente permettant d'articuler autour du noyau central les modulations envisagées pour les cibles en série azotée (hétéroatome de jonction), et une voie de synthèse linéaire plus adéquate à la modulation des cibles en séries oxygénée et soufrée.

Mots-clés : thiénoypyrimidinones – thiénofuranes – VEGFR-2 – synthèse hétérocyclique

New synthetic methodologies leading to functionalized thienopyrimidinones and thienofurans.

Building blocks for the design of potent inhibitors of VEGFR-2

As bioisosteres of quinazolinones and benzofuranes respectively, thienopyrimidinones and thienofuranes can be envisioned as promising precursors for the design of potential bioactive compounds, especially anti-angiogenic molecules. Tumoral angiogenesis plays an important role in the tumor growth and metastasis of cancer. Therefore, one of the most studied anti-cancer strategies implies the design of small kinase inhibitors, targeting more specifically VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), which is considered as key component in the angiogenic process.

In this context, our work has essentially focused on the synthesis of a new series of thienopyrimidinone and thienofuran derivatives with potential inhibitory activity of VEGFR-2. For each one of the designed structures, we have first studied, by 3D-QSAR, the influence of various modulations of the heterocyclic core (including substitution and isomery of the core, nature of the extending chain and nature of the linking heteroatom) on the predicted activity. Then, we have elaborated several synthetic pathways allowing access to the targeted compounds. Selective synthesis of a chosen thienofuran isomer has been performed through a chemoselective methodology starting from wisely functionalized 3-*O*-alkylated thiophenes. These molecules could be then further functionalized to synthesize final compounds. Simultaneously, synthesis of thieno[2,3-*d*]pyrimidinone derivatives has been carried out according to two complementary strategies: a convergent pathway allowed a direct introduction of some of the envisioned modulations on the central core in nitrogen series (linking heteroatom), while a linear pathway has ensured the desired modulations on oxygen and sulfur series.

Keywords: thiénoypyrimidinones – thienofurans – VEGFR-2 – heterocyclic synthesis